

Table des matières

Remerciements	9
Table des matières	12
Abréviations.....	16
Table des figures.....	19
Table des tableaux.....	20
Introduction	21
Partie I : Construction du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament à usage humain en Europe et protection des données.....	24
1. Structure du dossier d'AMM	25
1.1. Le Document Technique Commun (CTD).....	25
1.1.1. Mise en place du format CTD	25
1.2. Structure du format CTD.....	27
1.2.1. Module 1 du CTD	28
1.2.2. Module 2 du CTD	31
1.2.3. Module 3 du CTD	33
1.2.4. Module 4 du CTD	37
1.2.5. Module 5 du CTD	39
1.3. Le document technique commun électronique (eCTD)	40
2. Les bases légales du dossier de demande d'AMM	40
2.1. Article 8(3)	41
2.1.1. Dossier complet.....	41
2.1.2. Dossier mixte.....	41
2.2. Article 10.....	42
2.2.1. Article 10(1) : Générique	42
2.2.2. Article 10(3) : Hybride	43
2.2.3. Article 10(4) : Biosimilaire	44
2.3. Article 10 bis : Usage médical bien établi.....	45
2.4. Article 10 ter : Association fixe	48
2.5. Article 10 quater : Consentement du titulaire	48
3. Protection du dossier d'AMM.....	49

3.1. Principe de protection des données du dossier d'AMM et exclusivité commerciale	49
3.2. Protection et AMM globale.....	51
3.3. Fin de la protection du dossier AMM et existence d'un brevet	51
3.4. Certificat Complémentaire de Protection (CCP).....	51
Partie II : Les différentes étapes de la procédure centralisée d'un médicament à usage humain en Europe	55
1. La procédure centralisée	55
1.1. Fondement juridique	55
1.2. Principe et champ d'application.....	56
1.3. Étapes de pré-soumission et dépôt du dossier de demande d'AMM	59
1.3.1. Statut de l'entreprise.....	60
1.3.2. La Task Force Innovation	60
1.3.3. Désignation de médicament orphelin.....	61
1.3.4. Avis scientifique.....	61
1.3.5. Soumission du Plan d'Investigation Pédiatrique.....	63
1.3.6. Demande d'éligibilité à la procédure centralisée	65
1.3.7. Évaluation de la dénomination d'un médicament	66
1.3.8. Lettre d'intention.....	68
1.3.9. Désignation du rapporteur, co-rapporteur et pair évaluateur	68
1.3.10. Réunion de pré-soumission	70
1.3.11. Demande d'instruction accélérée	71
1.4. Évaluation du dossier de demande d'AMM.....	71
1.4.1. Évaluation standard	71
1.4.1.1. Étapes d'évaluation du dossier de demande d'AMM	71
1.4.1.2. Processus décisionnel.....	75
1.4.2. Instruction accélérée : Accelerated Assessment.....	77
1.4.3. Évaluation continue : Rolling Review	80
1.5. Les différentes AMM délivrées.....	83
1.5.1. AMM Standard.....	83
1.5.2. AMM sous Circonstances Exceptionnelles.....	84
1.5.3. AMM Conditionnelle	85
2. Le rôle des organes décisionnels	89

2.1. Organes décisionnels Européens	89
2.1.1. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA)	89
2.1.1.1. Le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP)	93
2.1.2. La Commission Européenne (CE).....	95
2.2. Organes décisionnels en France	96
2.2.1. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).....	96
2.2.2. La HAS, le CEPS et l'UNCAM	97
Partie III. État des lieux de la procédure centralisée en Europe en période de pandémie liée à la COVID-19 et étude de cas d'une demande d'AMM d'un vaccin contre le virus SARS-CoV-2	99
1. État des lieux de la procédure centralisée en Europe entre 2019 et 2021	100
1.1. Place de la procédure centralisée en Europe en 2019	100
1.2. Place de la procédure centralisée en Europe en 2020	100
1.3. Place de la procédure centralisée en Europe en 2021	101
2. Contexte de la demande d'AMM du vaccin Spikevax®	102
2.1. Menace sanitaire émergente	102
2.1.1. Urgence sanitaire liée à la COVID-19	102
2.2. Plan de l'EMA pour les menaces sanitaires émergentes	103
2.2.1. Création du plan pour les menaces sanitaires émergentes	103
2.2.2. Actions de l'EMA face aux menaces sanitaires émergentes	104
2.2.3. Niveaux d'activation du plan pour les menaces sanitaires émergentes	104
3. Adaptation de la procédure centralisée en période de pandémie liée à la COVID-19	108
3.1. Étapes de pré-soumission et d'évaluation du dossier d'AMM du vaccin Spikevax®	110
3.1.1. Demande d'avis scientifique rapide	110
3.1.2. Soumission du PIP	111
3.1.3. Évaluation accélérée du dossier d'AMM du vaccin Spikevax®	113
3.2. AMMc du vaccin Spikevax®	116
3.2.1. Essais cliniques supportifs de la demande d'AMMc du vaccin Spikevax® ...	116
3.2.2. Obtention et conditions d'octroi de l'AMMc du vaccin Spikevax®	116
3.2.3. Les obligations spécifiques et exigences de l'AMMc du vaccin Spikevax® .	120

3.2.3.1. Les obligations spécifiques de l’AMM du vaccin Spikevax®	121
3.2.3.2. Les exigences de l’AMM du vaccin Spikevax®	122
3.2.4. Dérogations spécifiques	123
3.2.5. Renouvellement de l’AMM.....	124
3.2.6. Extension d’indication et variations d’AMM.....	124
3.2.7. Surveillance du vaccin après l’AMM.....	127
4. Mise à disposition du vaccin Spikevax® en France	131
4.1. Rôle de la HAS.....	131
4.2. Stratégie vaccinale en France	132
Conclusion.....	134
Annexes	135
Bibliographie.....	148

Abréviations

AEC	Autorisation d'Essai Clinique
AF	Application Form : Formulaire de demande
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMMc	Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARNm	Acide ribonucléique messager
ASMF	Active Substance Master File
ATMP	Advance Therapie Medicinal Product : Médicament de Thérapie Innovante
CAT	Commitee for Advanced Therapies : Comité des médicaments de thérapie avancée
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CE	Commission Européenne
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use : Comité des médicaments à usage Humain
CIP	Code Identifiant de Présentation
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human : Groupe de Coordination des procédures de reconnaissance Mutuelle et Décentralisées pour les médicaments à usage humain
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products : Comité des médicaments orphelins
CPD	Conditions de Prescription et de Délivrance
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document : Document Technique Commun
CTFG	Clinical Trials Facilitation and Coordination Group : Groupe de facilitation et de coordination des essais cliniques
DADI	Digital Application Dataset Integration : Intégration de l'ensemble des données relatives aux applications numériques
DCI	Dénomination Commune Internationale
DCP	Procédure Décentralisée
eAF	electronic Application Form : Formulaire de demande électronique

ECDC	European Centre for Disease Prevention and control : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
EEE	Espace Économique Européen
EI	Effet Indésirable
EMA	European Medicines Agency : Agence Européenne des Médicaments
EPAR	European Public Assessment Report : Rapport d'évaluation public européen
ETF	Task Force de l'EMA
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice : Bonne pratique clinique
GIS	Groupement d'Intérêt Scientifique
GLP	Good Laboratory Practice : Bonne pratique de laboratoire
GMP	Good Manufacturing Practices : Bonnes pratiques de fabrication
HAS	Haute Autorité de Santé
HMA	Heads of Medicines Agencies : Réseau Européen des Agences sanitaires
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products : Comité des médicaments issus des plantes
ICH	International Council for Harmonisation : Conseil International d'Harmonisation
JAR	Joint assessment report : Rapport d'évaluation commun
ITF	Innovation Task Force : Groupe de travail sur l'innovation
LoOI	List of Outstanding Issues : Liste de questions en suspens
LoQ	List of Questions : Liste de questions
MO	Médicament Orphelin
MRP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases : Institut national des allergies et des maladies infectieuses
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDCO	Paediatric Committee : Comité pédiatrique
PGR	Plan de Gestion des Risques
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PL	Product Lead : responsable de produit de l'EMA
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments
PSUR	Periodic Safety Update Reports : Rapport périodique actualisé de sécurité

PV	Pharmacovigilance
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAG	Scientific Advisor Group : Groupe de conseillers scientifique
SAWP	Scientific Advice Working Party : Groupe de travail sur les avis scientifiques
SOB	Specific Obligation : Obligations Spécifiques
UE	Union Européenne
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
USPPI	Urgence de Santé Publique de Portée International

Table des figures

Figure 1 : Le cycle de vie du médicament (5).....	25
Figure 2 : Structure du format CTD (9)	28
Figure 3 : Exclusivité des données et exclusivité commerciale des médicaments (16).....	51
Figure 4 : Protection du CCP (26).....	53
Figure 5 : Durée de protection conférée par un CCP (27)	54
Figure 6 : Phases de pré-soumission d'un dossier de demande d'AMM à l'EMA en procédure centralisée (5)	60
Figure 7 : Délais d'instruction d'une procédure d'avis scientifique (37)	62
Figure 8 : Procédure d'évaluation du Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) (38)	64
Figure 9 : Les différentes phases d'évaluation du nom d'un médicament (41)	67
Figure 10 : Formulaire de candidature Rapporteur, Co-Rapporteur, Peer Reviewer (5).....	69
Figure 11 : Procédure d'instruction accélérée (5)	79
Figure 12 : Procédure d'évaluation continue : Rolling Review (5)	82
Figure 13 : Différence entre l'AMM conditionnelle et l'AMM sous circonstances exceptionnelles au cours du temps (5)	89
Figure 14 : Les comités scientifiques de l'EMA (5)	92
Figure 15 : Intervention des groupes de l'EMA au cours d'une procédure centralisée en pré et post-AMM (47)	92
Figure 16 : Groupes de travail du CHMP (5).....	94
Figure 17 : L'ANSM au sein du système de santé publique français (5).....	96
Figure 18 : Autorisation de médicaments en procédure centralisée en 2019 (53)	100
Figure 19 : Autorisation de médicaments en procédure centralisée en 2020 (54)	101
Figure 20 : Autorisation de médicaments en procédure centralisée en 2021 (55)	102
Figure 21 : Les différents niveaux d'activation du plan de menace sanitaire et scénarios associés (58)	106
Figure 22 : Évaluation standard comparée à une évaluation en rolling review (68).....	114
Figure 23 : Étapes de développement et production standard d'un vaccin (5)	115
Figure 24 : Étapes de développement et production d'un vaccin contre la COVID-19 (5) ...	115
Figure 25 : Structure générale de l'ARN codant pour l'antigène (66)	118
Figure 26 : Fonctionnement d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (73).....	120
Figure 27 : Études concernant la sécurité des vaccins (68).....	129
Figure 28 : La surveillance des vaccins COVID-19 (73).....	130

Table des tableaux

Tableau 1 : Constitution du module 1 du CTD (11)	31
Tableau 2 : Constitution du module 2 du CTD (11)	33
Tableau 3 : Constitution du module 3 du CTD (11)	37
Tableau 4 : Constitution du module 4 du CTD (11)	39
Tableau 5 : Constitution du module 5 du CTD (11)	40
Tableau 6 : Étapes d'évaluation scientifique de la procédure centralisée (1 ^{er} tour d'évaluation) (44)	73
Tableau 7 : Étape d'évaluation scientifique de la procédure centralisée (2 ^{eme} tour d'évaluation) (44)	74
Tableau 8 : Processus décisionnel de la CE (44)	76
Tableau 9 : Les différentes étapes de la procédure accélérée (5).....	79
Tableau 10 : Cycle de soumission des données dans le cadre de la rolling review (5).....	82

Introduction

L'Article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament « *comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament ».(1)*

Avant sa mise sur le marché, tout médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par une autorité réglementaire compétente dans l'un des États membres de l'Union Européenne (UE), à l'exception de certaines situations particulières. Une AMM d'un médicament à usage humain peut être octroyée grâce à différentes procédures réglementaires. Il existe les procédures d'autorisation nationales et européennes (aussi dites communautaires). Parmi les procédures européennes nous avons la procédure décentralisée (DCP), la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) et la procédure centralisée. Chaque procédure a son propre calendrier d'évaluation qui peut parfois s'étaler sur plusieurs années. En France l'autorité réglementaire compétente est l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). En Europe, la Commission Européenne (CE) est l'autorité réglementaire compétente qui délivre l'AMM après avis de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). L'exigence de cette AMM résulte de l'Article 6 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que transposé à l'Article L.5121-8 du Code de la Santé Publique (CSP).(2)(3) Une AMM est donc une autorisation nationale ou

communautaire par laquelle l'autorité compétente donne son aval pour l'exploitation d'une spécialité pharmaceutique.

La délivrance d'une AMM est fondée sur l'évaluation du contenu du dossier de demande d'AMM. Cette autorisation constitue la garantie du respect des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité exigés pour un médicament. L'obtention d'un rapport bénéfice/risque positif, lié à l'administration du médicament, constitue pour tout médicament un élément essentiel à l'octroi de cette AMM. Conformément à l'Article 1, point 28 et 28 bis de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2011 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, le rapport bénéfice/risque d'un médicament est défini comme étant « *l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque* », le risque étant lui-même défini comme « *tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament et/ou tout risque d'effets indésirables sur l'environnement* ». (4)

La Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (et ses modifications) constitue le principal socle réglementaire encadrant la procédure d'AMM des médicaments à usage humain en Europe.(3)(4)

En 2020, le monde entier est touché par la maladie de la COVID-19 provoquée par le virus SARS-CoV-2, nouveau virus détecté chez l'Homme. L'OMS déclare en février 2020 que la COVID-19 peut être qualifiée de pandémie. Face à cette situation, de nombreux industriels accélèrent la recherche et le développement de médicaments et vaccins contre la COVID-19 et moins d'un an après la découverte de ce nouveau virus, les premiers vaccins arrivent sur le marché Européen.

On peut alors se demander comment est-ce-que les industriels et les Agences de santé se sont mobilisés pour accélérer la mise sur le marché des médicaments contre la COVID19 ?

Pour répondre à cette question, je présenterai dans un premier temps la construction d'un dossier de demande d'AMM en procédure centralisée (**Partie I**). Dans un deuxième temps je détaillerai les différentes stratégies réglementaires qu'offre la procédure centralisée pour délivrer une AMM (**Partie II**). Dans un troisième temps nous verrons, au travers d'un cas pratique, comment est-ce-que les autorités de santé se sont adaptées pour accélérer les

procédures d'AMM des vaccins contre la COVID-19, tout en garantissant le respect des exigences fondamentales de qualité, de sécurité et d'efficacité des produits (**Partie III**).

La rédaction de cette thèse ne prend pas en compte les nouvelles données scientifiques et mesures réglementaires parues après le 10 avril 2022.

Partie I : Construction du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament à usage humain en Europe et protection des données

Lorsqu'une entreprise pharmaceutique souhaite développer un médicament, comme un vaccin par exemple, plusieurs étapes sont nécessaires avant et après l'obtention de l'AMM. C'est ce que l'on appelle le cycle de vie du médicament.

En premier lieu, l'entreprise pharmaceutique dépose le brevet du candidat médicament et participe aux activités de Recherche et Développement (R&D). Cette étape dure en moyenne 10 ans. Celle-ci comprend la recherche fondamentale avec la découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique, l'évaluation préclinique avec l'évaluation des effets de la toxicité de la molécule sur les modèles informatiques, cellulaires et animaux. Enfin il y a l'évaluation clinique qui vise à évaluer l'efficacité et la sécurité du candidat médicament chez l'Homme (au cours d'essais cliniques) et qui comprend 3 phases. La phase I permet d'étudier le devenir de la molécule dans l'organisme humain et d'évaluer sa toxicité chez les volontaires sains ; la phase II permet de déterminer la dose efficace et d'évaluer les effets indésirables chez un petit nombre de patients volontaires ; la phase III permet d'évaluer l'efficacité et la tolérance du candidat médicament en comparaison aux traitements existants ou au placebo chez un plus grand nombre de patients volontaires.

A l'issue de la phase de R&D et si les résultats sont favorables, alors l'entreprise pharmaceutique pourra engager une procédure administrative auprès des autorités compétentes (ANSM en France, EMA en Europe) afin de demander l'évaluation de son dossier en vue d'obtenir une AMM nationale ou européenne du candidat médicament. Cette étape administrative du cycle de vie du médicament permet d'évaluer le rapport bénéfice/risque du candidat médicament et dure en moyenne 2 à 3 ans.

Une fois que le demandeur a obtenu une AMM, le médicament doit faire l'objet d'une évaluation en vue d'obtenir son prix et son remboursement. Cela revêt un caractère national. En France, c'est le rôle de la HAS en collaboration avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

Un médicament autorisé à être commercialisé et distribué sur le marché fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance (PV) dans l'objectif d'évaluer la tolérance du médicament en condition réelle d'utilisation. Il est soumis à une réévaluation tous les 5 ans par la HAS.

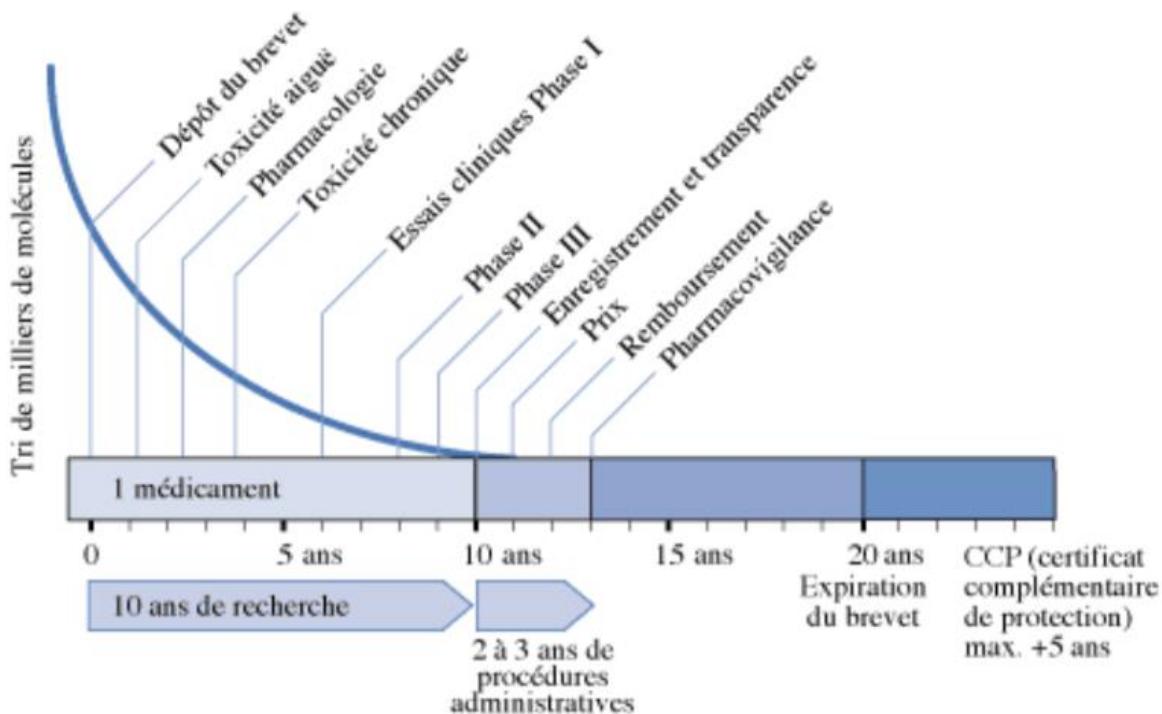


Figure 1 : Le cycle de vie du médicament (5)

Dans cette première partie nous allons voir comment est structuré un dossier d'AMM au travers du Document Technique Commun (CTD) (1), les différentes bases légales auxquelles il peut être rattaché (2) et les protections dont dispose le dossier d'AMM (3).

1. Structure du dossier d'AMM

Le dossier d'AMM doit être présenté au régulateur dans un format particulier appelé CTD. Nous allons voir comment est-ce que ce format a été mis en place (1.1), quelle est sa structure (1.2) et sa présentation au format électronique (1.3).

1.1. Le Document Technique Commun (CTD)

1.1.1. Mise en place du format CTD

En vue de l'octroi d'une AMM pour un médicament, une demande d'évaluation du dossier doit être introduite auprès de l'autorité compétente concernée. Ce dossier comprend les renseignements et les documents présentés conformément à l'Annexe I de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Toutes les informations relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité doivent être présentées dans un dossier au format harmonisé appelé Document Technique Commun en français ou Common Technical Document (CTD) en anglais. Le CTD a été créé en l'an 2000, à la suite de l'International Council for Harmonisation (ICH) ou Conseil International d'Harmonisation en français et a été mis au point par l'EMA, son équivalent américain la Food and Drug Administration (FDA) et japonais (le ministère de la santé).

Le CTD est un format de dossier servant à la soumission des dossiers d'AMM d'un médicament. Il décrit l'organisation des modules, des sections et les documents à utiliser par le demandeur. Comme son nom l'indique, le CTD a pour principal intérêt d'être commun à la plupart des autorités de santé dans le monde (en tout cas les plus importantes : Union Européenne, États-Unis et Japon) pour la soumission d'un dossier d'AMM. Le CTD est géré par l'ICH qui harmonise certaines parties de la réglementation des médicaments.(6)(7)

Depuis sa création en 1990, l'ICH a progressivement évolué pour répondre à la mondialisation croissante du développement des médicaments. Les missions de l'ICH sont les suivantes :

- « *Formuler des recommandations en vue de parvenir à une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives et exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques et le maintien de ces enregistrements* ;
- *Maintenir un forum pour un dialogue constructif sur les questions scientifiques entre les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique sur l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques* ;
- *Contribuer à la protection de la santé publique dans l'intérêt des patients dans une perspective internationale* ;
- *Contrôler et mettre à jour les exigences techniques harmonisées afin d'améliorer l'acceptation mutuelle des données de recherche et de développement ; éviter des exigences futures divergentes grâce à l'harmonisation de certains sujets nécessaires en*

raison des progrès thérapeutiques et du développement de nouvelles technologies pour la production de médicaments ;

- *Faciliter l'adoption d'approches techniques nouvelles ou améliorées en matière de recherche et de développement qui actualisent ou remplacent les pratiques actuelles ;*
- *Encourager la mise en œuvre adéquate et l'intégration de normes communes par la diffusion, la communication d'informations et la coordination de la formation sur les directives harmonisées et leur utilisation ;*
- *Et élaborer une politique pour le dictionnaire médical de la terminologie des activités réglementaires de l'ICH (MedDRA) tout en assurant la maintenance scientifique et technique, le développement et la diffusion du MedDRA en tant que dictionnaire normalisé qui facilite le partage international de l'information réglementaire pour les médicaments utilisés par les humains ».(8)*

L'harmonisation est obtenue par l'élaboration de lignes directrices, ou guidelines en anglais, de l'ICH grâce à un processus de consensus scientifique auquel participent des experts de la réglementation et de l'industrie. Les demandeurs ont donc à leur disposition des guidelines relatives à l'Efficacité, la Qualité, la Sécurité du médicament ainsi que des guidelines Multidisciplinaires.

Depuis le 1^{er} novembre 2003, le dossier d'AMM doit être présenté au format standard dit CTD. Celui-ci est commun à tous les états de l'Union Européenne (UE) et des États partis à l'accord sur l'Espace Économique Européen (EEE) à savoir les 27 États-membres de l'UE auxquels s'ajoutent l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein. Il constitue un gain de temps et de ressource considérable pour les laboratoires pharmaceutiques en facilitant la soumission des dossiers d'AMM. Le CTD peut être utilisé dans toutes les procédures et concerne tous les types de produits indépendamment de sa base légale.

1.2. Structure du format CTD

L'organisation générale du format CTD est régie par la ligne directrice ICH M4 intitulée « *Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain* » (version du 19/03/2021).(9)

Cette guideline donne le plan du format du dossier et explique la marche à suivre afin de le constituer. En revanche, elle ne précise en aucun cas le contenu du dossier, les études et les données nécessaires à fournir en vue d'une approbation du dossier d'AMM.

Le format CTD est organisé en 5 parties que l'on nomme « Modules », comme décrit dans la Figure 2 ci-dessous :

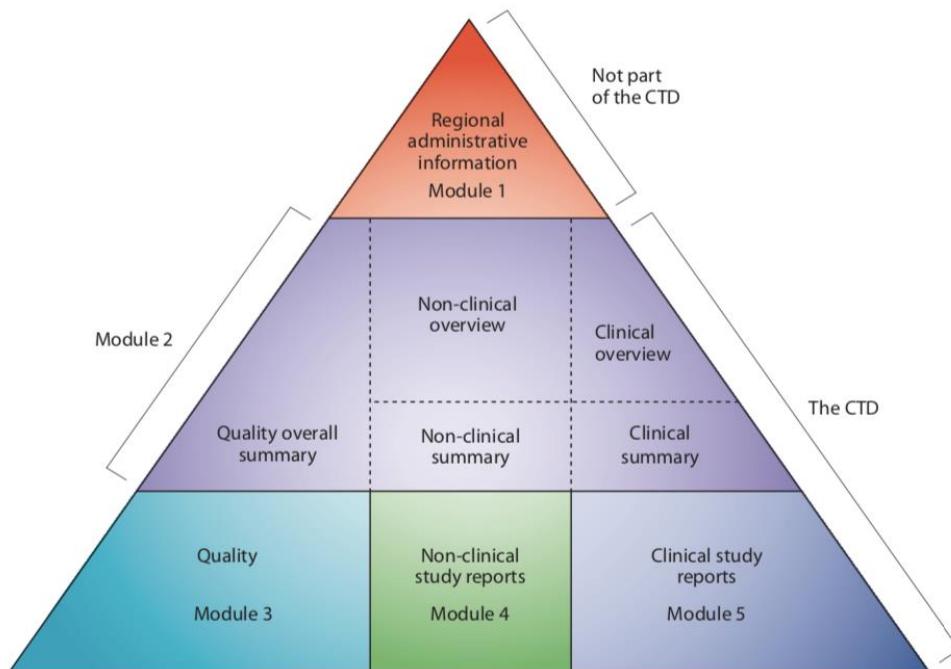


Figure 2 : Structure du format CTD (9)

Ces modules suivent un plan structurel spécifique et doivent être rédigés en respectant la présentation, le contenu et le système de numérotation défini dans le Volume 2B de l'avis aux demandeurs relatif à la présentation et au format du dossier d'AMM.(10)

Il est à noter qu'en fonction du projet réglementaire, certaines sections peuvent ne pas avoir à être complétées.

1.2.1. Module 1 du CTD

Le module 1 est un module contenant des données administratives. Ce module ne fait pas partie du cadre conventionnel du CTD, contrairement aux modules 2 à 5, car celui-ci est variable et est donc spécifique à chaque région/pays.

Au niveau européen, ce module 1 est constitué des éléments suivants (11) :

SECTIONS DU MODULE 1	TITRE DE LA SECTION
1.0	LETTRE DE COUVERTURE ET COURRIER DU LABORATOIRE
1.1	TABLE DES MATIÈRES
1.2	FORMULAIRE DE DEMANDE (APPLICATION FORM (AF))
1.3	INFORMATION PRODUIT
1.3.1	Résumé des Caractéristiques du Produit, étiquetage et notice
1.3.2	Maquettes
1.3.3	Échantillons
1.3.4	Consultation de patients cibles
1.3.5	Résumé des Caractéristiques du Produit déjà approuvé dans les États Membres
1.3.6	Braille
1.4	INFORMATIONS CONCERNANT LES EXPERTS
1.4.1	Qualité
1.4.2	Non-clinique

SECTIONS DU MODULE 1	TITRE DE LA SECTION
1.4.3	Clinique
1.5	EXIGENCES SPÉCIFIQUES POUR DIFFÉRENTS TYPES DE DEMANDES
1.5.1	Information concernant les demandes pour les dossiers bibliographiques
1.5.2	Information concernant les demandes pour les dossiers générique, hybride ou biosimilaire
1.5.3	(Extension) Exclusivité des données/du marché
1.5.4	Circonstances exceptionnelles
1.5.5	AMM conditionnelle
1.6	ÉVALUATION DU RISQUE POUR L'ENVIRONNEMENT
1.6.1	Organisme non génétiquement modifié
1.6.2	Organisme génétiquement modifié
1.7	INFORMATIONS RELATIVES À L'EXCLUSIVITÉ COMMERCIALE DE MÉDICAMENT ORPHELIN
1.7.1	Similarité
1.7.2	Exclusivité commerciale

SECTIONS DU MODULE 1	TITRE DE LA SECTION
1.8	INFORMATIONS RELATIVES À LA PHARMACOVIGILANCE
1.8.1	Système de pharmacovigilance (PV)
1.8.2	Plan de gestion des risques (PGR)
1.9	INFORMATIONS RELATIVES AUX ESSAIS CLINIQUES
1.10	INFORMATIONS RELATIVES AUX EXIGENCES PÉDIATRIQUES, PLAN D'INVESTIGATION PÉDIATRIQUE (PIP)
Réponses aux questions	
Données complémentaires	

Tableau 1 : Constitution du module 1 du CTD (11)

L’Application Form ou Formulaire d’Application en français doit être présenté au format électronique (eAF). Il est à noter que le projet d’intégration de l’ensemble des données relatives aux applications numériques (The Digital Application Dataset Integration : DADI) remplacera à terme les formulaires de demandes électroniques (eAF) actuels, basés sur le format pdf, par de nouveaux formulaires web dans un nouveau système de gestion des données. Les formulaires web du projet DADI sont un moyen de garantir que les données saisies sont normalisées et peuvent donc être validées, traitées, transmises, consultées et réutilisées plus facilement et plus efficacement.(12)

1.2.2. Module 2 du CTD

Le module 2 est commun à chaque région/pays. Il contient les résumés qualité, non cliniques et cliniques définis dans le M4Q(R1), M4S(R2) et M4E(R2).(11)(13)

Le module 2 est constitué des sections suivantes :

SECTIONS DU MODULE 2	TITRE DE LA SECTION
2.1	TABLE DES MATIÈRES DU MODULE 2, 3, 4, 5
2.2	INTRODUCTION
2.3	RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE LA QUALITÉ
2.4	RÉSUMÉ DÉTAILLÉ NON CLINIQUE
2.5	RÉSUMÉ DÉTAILLÉ CLINIQUE
2.6	RÉSUMÉ NON-CLINIQUE
2.6.1	Résumé écrit de pharmacologie
2.6.2	Tableau récapitulatif de pharmacologie
2.6.3	Résumé écrit de pharmacocinétique
2.6.4	Tableau récapitulatif de pharmacocinétique
2.6.5	Résumé écrit de toxicologie
2.6.6	Tableau récapitulatif de toxicologie
2.7	RÉSUMÉ CLINIQUE

SECTIONS DU MODULE 2	TITRE DE LA SECTION
2.7.1	Résumé des études biopharmaceutiques et méthodes analytiques associées
2.7.2	Résumé des études de pharmacologie clinique
2.7.3	Résumé de l'efficacité clinique
2.7.4	Résumé de la sécurité clinique
2.7.5	Résumé des différentes études

Tableau 2 : Constitution du module 2 du CTD (11)

1.2.3. Module 3 du CTD

Le module 3 est commun à chaque région/pays. Il constitue la partie qualité du dossier et est divisé en deux sections contenant respectivement les informations relatives à la substance active (3.2.S) et celles relatives au produit fini (3.2.P).(11)

Le module 3 est constitué des sections suivantes :

SECTIONS DU MODULE 3	TITRE DE LA SECTION
3.1	TABLE DES MATIÈRES DU MODULE 3
3.2	CORPS DE DONNÉES
3.2.S	SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.1	INFORMATIONS GÉNÉRALES

SECTIONS DU MODULE 3	TITRE DE LA SECTION
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(s)
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
3.2.S.2.3	Contrôle des matières
3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	CARACTÉRISATION
3.2.S.3.1	Élucidation de la structure et d'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

SECTIONS DU MODULE 3	TITRE DE LA SECTION
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.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 procédé de fabrication et des contrôles des opérations
3.2.P.3.4	Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.P.4	CONTRÔLE DES EXCIPIENTS
3.2.P.4.1	Spécification
3.2.P.4.2	Procédures analytiques
3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques

SECTIONS DU MODULE 3	TITRE DE LA SECTION
3.2.P.4.4	Justifications 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	Spécifications
3.2.P.5.2	Procédures analytiques
3.2.P.5.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.5.4	Analyse de lots
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés
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.A	ANNEXES
3.2.A.1	Installations et équipements
3.2.A.2	Évaluation de la sécurité des agents adventices
3.2.A.3	Excipients
3.2.R	INFORMATIONS COMMUNAUTAIRES SUPPLÉMENTAIRES

SECTIONS DU MODULE 3	TITRE DE LA SECTION
3.3	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Tableau 3 : Constitution du module 3 du CTD (11)

1.2.4. Module 4 du CTD

Le module 4 est commun à chaque région/pays. Il contient les informations non-cliniques, c'est à-dire les informations recueillies lors de l'utilisation du médicament chez l'animal. Le module 4 contient des rapports d'études relatives à la pharmacologie, la pharmacocinétique et à la toxicité.(11)

Le module 4 est constitué des sections suivantes :

SECTIONS DU MODULE 4	TITRE DE LA SECTION
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

SECTIONS DU MODULE 4	TITRE DE LA SECTION
4.2.2	PHARMACOCINÉTIQUE
4.2.2.1	Méthodes analytiques et rapports de validation
4.2.2.2	Absorption
4.2.2.3	Distribution
4.2.2.4	Métabolisme
4.2.2.5	Excrétion
4.2.2.6	Interactions pharmacocinétiques
4.2.2.7	Autres études pharmacocinétiques
4.2.3	TOXICOLOGIE
4.2.3.1	Toxicité par administration simple
4.2.3.2	Toxicité par administration répétée
4.2.3.3	Génotoxicité
4.2.3.4	Carcinogénicité
4.2.3.5	Toxicité dans la reproduction et le développement
4.2.3.6	Tolérance locale
4.2.3.7	Autres études de toxicité

SECTIONS DU MODULE 4	TITRE DE LA SECTION
4.3	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Tableau 4 : Constitution du module 4 du CTD (11)

1.2.5. Module 5 du CTD

Le module 5 est commun à chaque région/pays. Il contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'utilisation du médicament chez l'Homme. Il contient des rapports d'études cliniques (biopharmaceutiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamies et cliniques d'efficacité et de sécurité) et des données de pharmacovigilance après commercialisation comme les rapports périodiques actualisés de sécurité ou Periodic Safety Update Report (PSUR) en anglais.(11)

Le module 5 est constitué des sections suivantes :

SECTIONS DU MODULE 5	TITRE DE LA SECTION
5.1	TABLE DES MATIÈRES DU MODULE 5
5.2	LISTE DE TOUTES LES ÉTUDES CLINIQUES SOUS FORME DE TABLEAUX
5.3	RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES
5.3.1	Rapports d'études biopharmaceutiques
5.3.2	Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains

SECTIONS DU MODULE 5	TITRE DE LA SECTION
5.3.3	Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'Homme
5.3.4	Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'Homme
5.3.5	Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
5.3.6	Rapports sur l'expérience après mise sur le marché
5.3.7	Formulaires de déclaration des cas et liste des patients (lorsque soumis)
5.4	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Tableau 5 : Constitution du module 5 du CTD (11)

1.3. Le document technique commun électronique (eCTD)

L'electronic Common Technical Document (eCTD) en anglais, ou Document Technique Commun au format électronique en français, permet la soumission électronique du CTD du demandeur au régulateur. Si la table des matières est conforme au CTD harmonisé, l'eCTD au format pdf, fournit une solution technique harmonisée pour la mise en œuvre du CTD par voie électronique.(14)

L'utilisation du format eCTD est obligatoire pour tous les types de soumission liés à l'AMM des produits, dans toutes les procédures de l'UE et notamment lors d'une demande d'AMM par l'intermédiaire de la procédure centralisée.

2. Les bases légales du dossier de demande d'AMM

Les éléments à mettre dans le dossier de demande d'AMM dépendent de la base légale applicable. Il existe différentes bases légales énumérées dans la Directive 2001/83/CE du

Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Les industriels peuvent être éligibles à la base légale selon un Article 8(3) (**2.1**), Article 10 (**2.2**), Article 10 *bis* (**2.3**), Article 10 *ter* (**2.4**) et Article 10 *quater* (**2.5**) que nous allons définir dans cette partie.

2.1. Article 8(3)

2.1.1. Dossier complet

Un dossier complet, ou full/stand-alone application en anglais, est un dossier pour lequel tous les renseignements et les documents présentés conformément à l'Annexe I de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain doivent être soumis.

L'Article 8, paragraphe 3, de la présente Directive, établit que le demandeur présente dans le dossier les résultats des essais pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques), des essais précliniques (pharmacologiques et toxicologiques) et des essais cliniques. Tout écart par rapport à ces exigences, en particulier l'absence d'un rapport d'étude ou d'essai, nécessite une justification de la raison pour laquelle les résultats ne sont pas fournis et si les exigences de l'Annexe I de la présente Directive sont considérées comme remplies.(15)

L'Article 8(3) dossier complet est la base légale usuelle notamment utilisée pour permettre l'autorisation de médicament contenant une nouvelle substance active. Il est donc nécessaire de soumettre l'intégralité des modules du dossier d'AMM au format CTD. Cette base légale confère une protection des données du dossier d'AMM de 10 voire 11 ans, en tant que médicament de référence. Cette protection est différente des protections de type brevet. C'est ce qu'on appelle la règle du 8+2+1 ans que nous détaillerons en **Partie I.3.1.**(16)

2.1.2. Dossier mixte

Le dossier mixte est un dossier pour lequel certaines parties des modules 4 et/ou 5 consistent en une combinaison de rapports d'études non-cliniques et/ou cliniques limitées, réalisées par le demandeur, ainsi que des références bibliographiques. Ces références bibliographiques, lorsqu'elles remplacent les rapports d'étude requis, doivent être incluses dans les modules 4 et

5 du CTD et doivent être résumées dans le module 2 du CTD comme pour tout autre rapport d'étude. Tous les autres modules doivent être conformes à la structure décrite dans la partie I de l'Annexe I de la présente Directive.

Une justification pour ne pas avoir effectué certains tests/essais et de fournir à la place des références bibliographiques est attendue. Le demandeur doit expliquer les raisons pour lesquelles ces références fournies peuvent remplacer les rapports d'études. Il doit également apporter la preuve que ces éléments répondent aux exigences de l'Annexe I de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.(17)

L'autorité compétente accepte le format présenté par le demandeur au cas par cas. Cette base légale confère les mêmes droits de protection des données que le dossier complet, Article 8(3).

2.2. Article 10

Cette base légale donne la possibilité au demandeur de déposer un dossier d'AMM pour un médicament générique d'un médicament dit de référence, ou princeps, après expiration de la durée de protection des données de 8 ans contenue dans le dossier d'AMM de ce dernier.

2.2.1. Article 10(1) : Générique

Un médicament générique est défini comme un médicament qui a la « *même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, ester ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans*

les lignes directrices détaillées applicables. La constitution d'un dossier d'AMM pour un médicament générique consistera en un développement pharmaceutique (qualité) complet ainsi que d'une étude de bioéquivalence ».(18)(19)

Dans certains cas, des exonérations sont possibles (sous certaines conditions) concernant l'étude de bioéquivalence.

Cette base légale fait référence à des informations qui sont contenues dans le dossier d'AMM de référence pour lequel une AMM a été accordée dans l'UE sur la base d'un dossier complet conformément à l'Article 8, paragraphe 3, de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.(3)

Conformément à l'Article 10, paragraphe 1, de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et par dérogation à l'Article 8, paragraphe 3, point i), le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que le candidat médicament est un générique d'un médicament dit de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'Article 6 de la présente Directive depuis au moins 8 ans dans un État membre de l'UE ou dans la Communauté, sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale. Un médicament générique autorisé en vertu de la présente Directive ne peut être commercialisé avant le terme de la période de 10 ans suivant l'autorisation initiale du médicament de référence.(3)

2.2.2. Article 10(3) : Hybride

Les demandes de dossier hybride au titre de l'Article 10, paragraphe 3, de la Directive 2001/83/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, diffèrent des demandes génériques. En effet, « lorsque le médicament ne répond pas à la définition du médicament générique visée au paragraphe 2, point b), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés sont fournis ».(4)

Les essais précliniques et cliniques, apportés en support à la demande, doivent être conformes aux normes requises par la Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.(7)

Ainsi, le dossier hybride permet de faire référence au médicament princeps tout en ajoutant de nouvelles données appropriées permettant l'autorisation d'un médicament présentant des différences avec le médicament princeps.(20) Les données appropriées complémentaires, ou bridging data en anglais, peuvent être par exemple des études cliniques ou des données bibliographiques.

La notion d'AMM globale s'applique aux dossiers hybrides ce qui ne permet pas d'avoir une nouvelle période de protection des données.

2.2.3. Article 10(4) : Biosimilaire

« Les médicaments issus de la biotechnologie sont des molécules complexes, tant par leur taille que par leur conformation spatiale et leur formule chimique. Ces structures ne peuvent pas être obtenues par la chimie de synthèse. Alors qu'à partir d'une voie de synthèse chimique classique on obtient une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif, à partir d'un système de production biologique, c'est une population mixte de la molécule active sous des formes variantes qui est obtenue, compte tenu de la complexité des processus biologiques ».(2)

Un médicament biosimilaire est un médicament similaire à un médicament biologique dit de référence déjà autorisé en Europe. Tout médicament biologique dont la durée de protection des données a expiré peut être copié. Cette copie du médicament biologique est alors désignée comme biosimilaire. Les produits biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, leur emploi ne peut être le même que celui des génériques des médicaments chimiques. Le concept de biosimilarité repose sur le principe essentiel de la comparaison de deux médicaments issus de la biotechnologie, l'un étant le médicament de référence, commercialisé depuis plus de 10 ans au sein de l'UE et l'autre étant le médicament qui souhaite être déclaré « biosimilaire » au médicament de référence.

Conformément à l’Article 10, paragraphe 4, de la Directive 2001/83/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et comme précisé par l’Article L5121-1 du CSP « *un médicament biologique similaire, de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu’un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a) du 5°du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire. Un médicament biologique ne peut être qualifié de médicament biologique de référence que si son autorisation a été délivrée au vu d’un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l’ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation ».*(4)(21)

Le type et la quantité de données supplémentaires à fournir doivent être conformes aux critères énoncés à l’Annexe I de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et aux lignes directrices détaillées correspondantes. Les résultats d’autres tests et essais du dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis. Le médicament de référence choisi doit être un médicament autorisé dans l’UE, sur la base d’un dossier complet conformément aux dispositions de l’Article 8 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.(4)(19)

L’AMM n’est donc pas uniquement délivrée sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique requise pour les génériques de médicaments chimiques mais nécessite de soumettre plus de données dans les domaines de la qualité, de la sécurité mais aussi de l’efficacité clinique. Le choix des critères de comparaison est priorisé en fonction de leur capacité à distinguer des différences avec le médicament de référence.

2.3. Article 10 bis : Usage médical bien établi

Conformément à l’Article 10 bis, ou 10 a en anglais, de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux

médicaments à usage humain, telle que modifiée et « *Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que les substances actives du médicament sont d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans la Communauté et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité en vertu des conditions prévues à l'annexe I. Dans ce cas, les résultats de ces essais sont remplacés par une documentation bibliographique scientifique appropriée*

Un dossier va donc comprendre un développement pharmaceutique (qualité) complet, des références bibliographiques sur les parties non-cliniques et cliniques. Il n'y aura pas de données cliniques des études car sinon le dossier sera requalifié en dossier mixte.(3)

Conformément à la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, il est établi qu'à des « *fins de démontrer, en vertu de l'article 10, paragraphe 1, point a) ii), que les composants d'un médicament ont un usage bien établi avec une efficacité reconnue, les règles particulières suivantes seront utilisées :*

a) Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage médical des composants d'un médicament est bien établi sont la durée d'utilisation d'une substance, les aspects quantitatifs de l'usage de la substance, le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (tel qu'il se reflète dans la littérature scientifique publiée) et la cohérence des évaluations scientifiques. En conséquence, des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage médical d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première application systématique et documentée de cette substance en tant que médicament à l'intérieur de la Communauté.

b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de l'efficacité ; elle doit inclure ou se référer à une étude bibliographique appropriée qui prend en compte les études de pré-commercialisation et de post-commercialisation et la littérature scientifique publiée relatant l'expérience recueillie sous la forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, favorables ou défavorables, doivent être communiqués.

- c) *Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier pourquoi on peut soutenir que l'efficacité du produit est établie malgré l'absence de certaines études.*
- d) *Le rapport d'expert doit expliquer la pertinence des données fournies au sujet d'un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire à celui qui bénéficiera de l'autorisation de mise sur le marché malgré les différences qui existent.*
- e) *L'expérience post-commercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect ».(15)*

À cet égard, les dispositions de l'Annexe I de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain s'appliquent. Elles sont considérées comme des demandes complètes et indépendantes. Les demandeurs doivent soumettre les modules 1, 2 et 3 tels que décrits dans la partie I de l'Annexe I de la présente Directive. Pour les modules 4 et 5, une bibliographie scientifique détaillée doit aborder toutes les caractéristiques précliniques et cliniques requises et doit être résumée dans le module 2.

Comme pour toute autre demande complète, si des parties du dossier sont incomplètes, une attention particulière doit être accordée à la justification de ces absences dans les aperçus non cliniques et cliniques.

L'évaluation d'un dossier bibliographique doit se faire uniquement sur les données de la littérature. Celle-ci doit être tombée dans le domaine public. Les données encore protégées d'un médicament mais publiées ne pourront pas être prises en compte. La bibliographie doit être européenne mais le demandeur a la possibilité d'y ajouter de la littérature en provenance des pays tiers. L'usage médical bien établie fait référence à un usage thérapeutique spécifique. Si des substances bien connues sont utilisées pour des indications thérapeutiques entièrement nouvelles et qu'il n'est pas possible de se référer uniquement à un usage médical bien établi, des données supplémentaires sur la nouvelle indication thérapeutique ainsi que des données appropriées sur la sécurité et/ou l'efficacité préclinique et humaine doivent être fournies. Dans ce cas, une autre base juridique doit être utilisée pour la demande d'AMM.

2.4. Article 10 *ter* : Association fixe

La combinaison de substances actives au sein d'une seule forme pharmaceutique d'administration selon cette disposition est une association fixe, ou fixed combination en anglais.

Conformément à l'Article 10 *ter*, ou 10 b en anglais, de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée, « *en ce qui concerne un médicament contenant des substances actives entrant dans la composition de médicaments autorisés, mais qui n'ont pas encore été associées dans un but thérapeutique, les résultats des nouveaux essais précliniques et cliniques relatifs à l'association de ces substances sont fournis conformément à l'article 8, paragraphe 3, point i), sans qu'il soit nécessaire de fournir la documentation scientifique relative à chaque substance active individuelle*

Les demandes de médicaments à association fixe peuvent être acceptées et validées en vertu de l'Article 10 *ter* à condition que les substances individuelles aient été autorisées en tant que médicament dans l'EEE par une procédure communautaire ou nationale. Il ressort de la formulation de l'Article 10 *ter* ainsi que de la partie II.5 de l'Annexe I de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée, qu'un dossier complet, comprenant toutes les informations des modules 1 à 5, doit être fourni. Toute absence de données spécifiques sur l'association fixe doit être dûment justifiée dans les aperçus non cliniques et/ou cliniques.(4)

Cette base légale confère une protection des données du dossier d'AMM de 10 voire 11 ans.

2.5. Article 10 *quater* : Consentement du titulaire

Selon l'Article 10 *quater*, ou 10 c en anglais, de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée, « *après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation peut consentir à ce qu'il soit fait recours à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique figurant au dossier du médicament en*

vue de l'examen d'une demande subséquente relative à d'autres médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique ».(4)

L'utilisation de l'Article 10 *quater* comme base juridique est subordonnée à l'obtention du consentement du titulaire de l'AMM du produit de référence pour les trois modules contenant les données pharmaceutiques, précliniques et cliniques (modules 3, 4 et 5). Pour ces demandes, seul le module 1 complet doit être soumis, y compris le formulaire de demande et les annexes pertinentes (par exemple la lettre de consentement du titulaire de l'AMM du médicament autorisé permettant l'accès aux modules 2, 3, 4 et 5 du dossier initial et à toute documentation ultérieure soumise).

La soumission d'une demande d'AMM identique à celle dont il est fait référence peut être effectuée par le même demandeur/titulaire de la première AMM ou par un demandeur différent.

3. Protection du dossier d'AMM

L'industriel dispose de moyens pour protéger son dossier d'AMM afin d'éviter que ce dernier ne soit utilisé et copié par un tiers. Dans cette partie, nous allons définir quel est le principe de la protection des données du dossier d'AMM (3.1). Ensuite, nous aborderons le sujet de l'AMM globale (3.2) puis de la fin de protection conférée par le brevet du médicament (3.3) et de l'existence du Certificat Complémentaire de Protection pour certains médicaments couverts par une AMM (3.4).

3.1. Principe de protection des données du dossier d'AMM et exclusivité commerciale

Le dossier d'AMM ne peut pas être rendu public pendant une période dite de protection des données. Durant cette période, les autorités réglementaires ne peuvent pas divulguer le dossier d'AMM ni autoriser une autre société à faire référence à une AMM d'un tiers pour obtenir une autorisation pour un potentiel candidat médicament.

Conformément à l'Article 14 du Règlement CE n° 726/2004, du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la

surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, « *les médicaments à usage humain autorisés conformément aux dispositions du présent règlement bénéficient, sans préjudice du droit concernant la protection de la propriété industrielle et commerciale, d'une période de protection des données d'une durée de huit ans et d'une période de protection de la mise sur le marché d'une durée de dix ans portée à onze ans au maximum si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un bénéfice clinique important par rapport aux thérapies existantes* ». (22)(23)

Il convient de noter que la période de 8 ans, à compter de la date de l'AMM initiale du médicament de référence, fournit une période d'exclusivité des données mais ne s'applique qu'aux médicaments de référence pour lesquels la demande initiale d'AMM a été soumise après le 20 novembre 2005. (22)(23)

Conformément à l'Article L5121-10-1 du CSP, le demandeur peut se voir attribuer une période de protection de mise sur le marché de 2 ans supplémentaires (en plus des 8 ans) pendant laquelle il est possible de faire référence au dossier d'AMM, mais pendant laquelle il n'est pas possible d'obtenir une AMM sur cette base. Une période de protection d'1 an supplémentaire (par rapport au 2 ans précédent) est possible dès lors que pendant la période de protection des données de 8 ans une nouvelle indication thérapeutique est accordée au demandeur et que celle-ci apporte un avantage clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes. (24) C'est ce que l'on appelle la règle du 8+2+1 ans.

Il est important de noter qu'il existe certains cas particuliers pour lesquels cette période d'exclusivité des données de 8 ans est remplacée par une période de protection de 10 voire 11 ans notamment pour les médicaments orphelins.

La figure ci-dessous reprend les différentes étapes précitées.

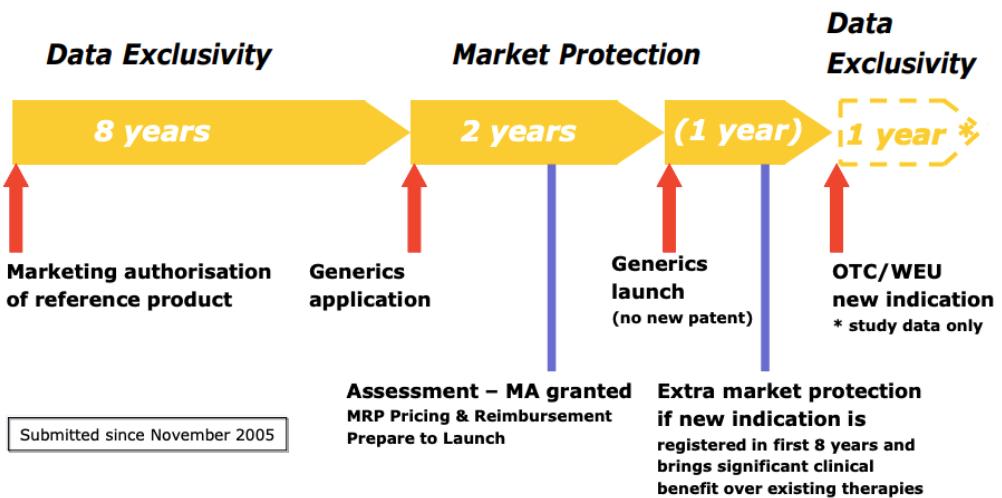


Figure 3 : Exclusivité des données et exclusivité commerciale des médicaments (16)

3.2. Protection et AMM globale

Conformément à l’Article 6 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, « *Lorsqu’un médicament a obtenu une première autorisation de mise sur le marché [...], tout dosage, forme pharmaceutique, voie d’administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une autorisation [...] ou être inclus dans l’autorisation de mise sur le marché initiale. Toutes ces autorisations de mise sur le marché sont considérées comme faisant partie d’une même autorisation globale* ».(15)

3.3. Fin de la protection du dossier AMM et existence d’un brevet

Lorsque qu’un tiers obtient une nouvelle AMM sur la base d’une AMM préexistante dont le dossier est tombé dans le domaine public, cela ne signifie pas que le tiers en question sera contrefacteur si un brevet existe et est en vigueur.

3.4. Certificat Complémentaire de Protection (CCP)

Le Certificat Complémentaire de Protection (CCP) a été créé en 1992 dans le but de compenser le temps nécessaire pour obtenir la mise sur le marché d’un médicament afin que le titulaire du

brevet puisse bénéficier d'un monopole plus long du médicament commercialisé. Il constitue un droit de propriété intellectuelle permettant de prolonger la protection, la durée du brevet restant inchangée. Le CCP est harmonisé au niveau communautaire sur le fait qu'il a une validité maximale de 5 ans et qu'il harmonise l'étendue de protection des brevets.

Le CCP protège les brevets de produit (molécule ou composition pharmaceutique), de procédé (de synthèse ou de fabrication) et d'application thérapeutique (une première application thérapeutique ou une nouvelle application thérapeutique). La notion de produit désigne un principe actif ou une association de principe actif.

Conformément à l'Article 3 du Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments, « *le certificat est délivré, si, dans l'État membre où est présentée la demande visée à l'article 7 et à la date de cette demande :*

- a) le produit (principe actif ou association de principe actif) est protégé par un brevet de base en vigueur ;*
- b) le produit, en tant que médicament, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en cours de validité conformément à la directive 2001/83/CE ou à la directive 2001/82/CE suivant les cas ;*
- c) le produit n'a pas déjà fait l'objet d'un certificat ;*
- d) l'autorisation mentionnée au point b) est la première autorisation de mise sur le marché du produit, en tant que médicament ».(25)*

Le CCP peut être obtenu dans les limites de la protection conférée par le brevet de base qui s'étend au seul produit couvert par l'AMM du médicament. Conformément à l'Article 13 du présent Règlement, « *le certificat produit effet au terme légal du brevet de base pour une durée égale à la période écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base et la date de la première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, réduite d'une période de cinq ans. Nonobstant, la durée du certificat ne peut être supérieure à cinq ans à compter de la date à laquelle il produit effet ».(25)*

Aussi, il ne doit pas s'écouler plus de 15 ans entre la date de l'AMM du produit et la fin du CCP. Il peut arriver que ce calcul soit négatif mais le titulaire de l'AMM peut demander une

prorogation du CCP par le biais d'études pédiatriques et pourra alors obtenir 6 mois de prorogation supplémentaires à condition que le produit soit éligible au CCP.(26)

Les médicaments orphelins et ceux qui ont obtenu une prolongation d'un an du fait d'une nouvelle indication thérapeutique cliniquement supérieur dans les 8 ans après l'AMM initiale, n'ont pas la possibilité d'obtenir un CCP.

Le CCP prévoit donc une protection supplémentaire pour certains produits brevetés aux entreprises pharmaceutiques basées au sein de l'UE.

Les figures 4 et 5 illustrent les délais de protection établis par l'obtention du CCP :

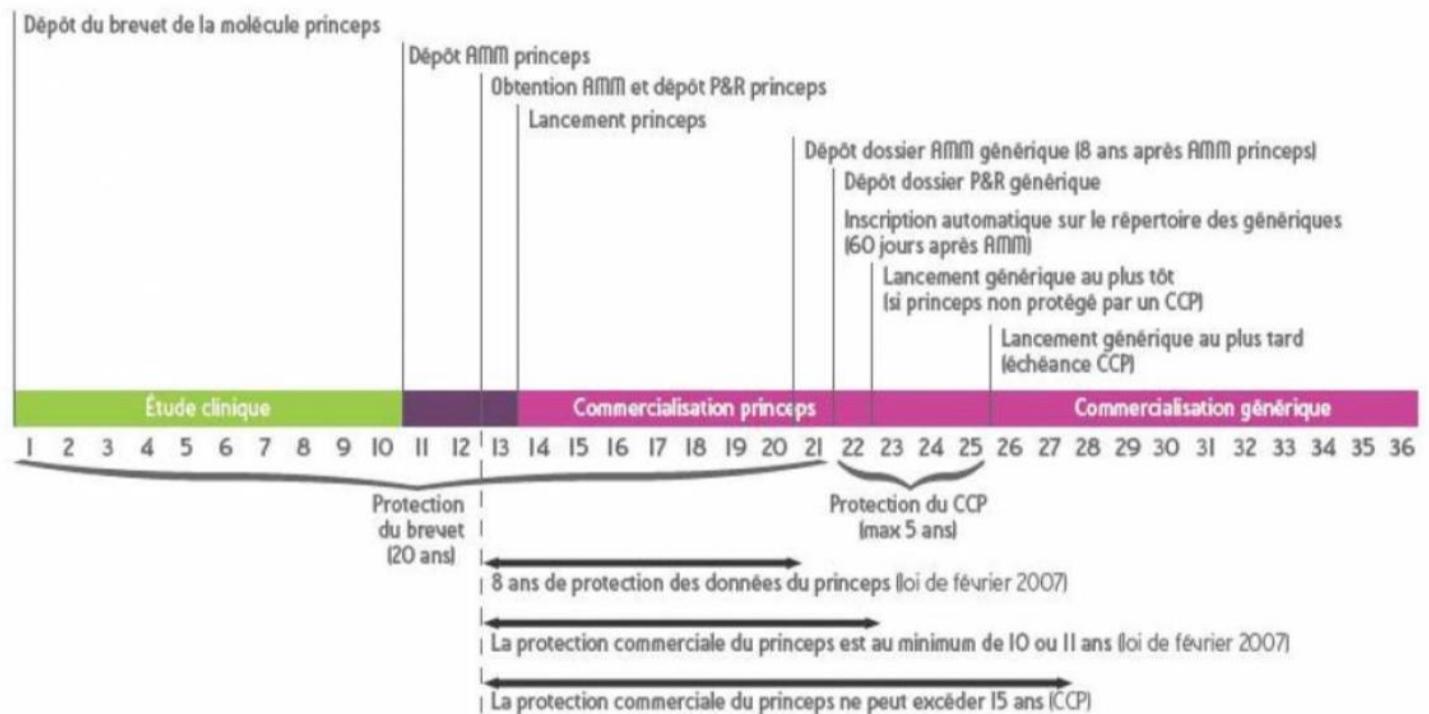


Figure 4 : Protection du CCP (50)

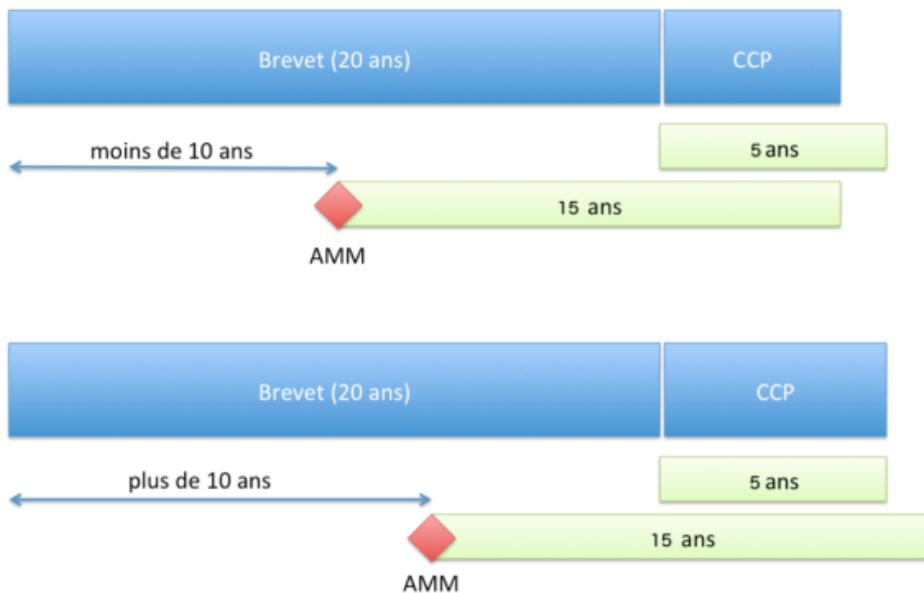


Figure 5 : Durée de protection conférée par un CCP (27)

La demande de CCP doit être effectuée 6 mois après l'obtention de l'AMM ou 6 mois après l'obtention du brevet si l'AMM a été octroyée avant le brevet.

Partie II : Les différentes étapes de la procédure centralisée d'un médicament à usage humain en Europe

Le système européen de la réglementation des médicaments repose sur un réseau composé de 30 pays de l'Espace Économique Européen (EEE) comprenant les 27 États membres de l'UE, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège ; de la Commission Européenne (CE) et de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).⁽²⁸⁾

Au niveau communautaire, c'est la CE qui est l'autorité compétente pour délivrer des AMM après avis de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Dans cette Partie II, nous allons détailler les principales étapes de la procédure centralisée d'un médicament à usage humain en Europe en vue de l'obtention de son AMM **(1)** ainsi que les différents organes décisionnels ou Agences de santé parties prenantes des décisions liées à cette AMM **(2)**.

1. La procédure centralisée

La procédure centralisée fait partie d'une des 3 procédures européennes qui permettent à un industriel d'obtenir une AMM pour un candidat médicament ou vaccin. Dans cette partie, nous allons identifier le fondement juridique de la procédure centralisée **(1.1)** et voir dans quels contextes celle-ci est applicable **(1.2)**. Ensuite nous étudierons les principales étapes de présoumission du dossier d'AMM auxquelles les industriels doivent faire face pour accéder à la procédure centralisée **(1.3)**. Enfin nous analyserons comment est-ce-que l'EMA entreprend l'évaluation des dossiers de demande d'AMM **(1.4)** avant que l'industriel obtienne ou non une AMM **(1.5)**.

1.1. Fondement juridique

La procédure centralisée fait partie des procédures communautaires de l'UE et est opérationnelle depuis le 1^{er} janvier 1995.

Elle est prévue par le Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993 et est régie par le Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui

concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.(22)(29)

Ce fondement juridique est complété par l'avis aux demandeurs européen « *Notice to Applicants* » Volume 2A « *Procedures for marketing authorisation* » et Volume 2C « *Regulatory guidelines* », qui traite des procédures d'AMM.(30)(31)

1.2. Principe et champ d'application

Une AMM accordée dans le cadre de la procédure centralisée est valable pour l'ensemble du marché de l'UE et de l'EEE, ce qui signifie que le médicament peut être mis sur le marché dans tous les États membres.

Conformément au Règlement (CEE) n° 2309/93 ; à l'Article 3 du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments et au Règlement n° 1394/2007, la procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments et pathologies appartenant à l'une des catégories suivantes :

« 1. Médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants :

- *technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant* ;
- *expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères* ;
- *méthodes des hybridomes et des anticorps monoclonaux*.

Les médicaments biologiques similaires (« biosimilaires ») qui sont développés par l'un des procédés biotechnologiques ci-dessus relèvent également du champ d'application obligatoire.

1.1. Médicament de thérapie innovante tel que défini à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007

- *Médicaments de thérapie génique* ;
- *Médicaments de thérapie cellulaire somatique* ;
- *Produits issus de l'ingénierie tissulaire*.

2. Les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée en vigueur du règlement (20 mai 2004), n'était pas autorisée dans l'Union et dont l'indication thérapeutique est le traitement de l'une des maladies suivantes :

- *Syndrome d'immunodéficience acquise ;*
- *Cancer ;*
- *Trouble neurodégénératif ;*
- *Diabète ;*

Et avec effet à partir du 20 mai 2008

- *Maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements auto-immuns ;*
- *Les maladies virales ;*

Les médicaments désignés comme médicaments orphelins en vertu du règlement (CE) n° 141/2000 ».(29)(32)(33)(34)

Conformément à l'Article 3.2 et 3.3 du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, la procédure centralisée est optionnelle pour les médicaments suivants :

« 1. Un médicament contenant une nouvelle substance active qui, le jour de l'entrée en vigueur du règlement (20 mai 2004), n'était pas autorisée dans l'Union (article 3, paragraphe 2, point a)). Une nouvelle substance active chimique, biologique ou radio-pharmaceutique, telle qu'elle est définie à l'annexe III du chapitre 1 de l'avis aux demandeurs, comprend :

- *une substance chimique, biologique ou radio-pharmaceutique qui n'a pas encore été autorisée en tant que médicament dans l'Union Européenne ;*
- *un isomère, un mélange d'isomères, un complexe, un dérivé ou un sel d'une substance chimique précédemment autorisée en tant que médicament dans l'Union européenne mais dont les propriétés en matière de sécurité et d'efficacité diffèrent de celles de cette substance chimique précédemment autorisée ;*
- *une substance biologique précédemment autorisée en tant que médicament dans l'Union européenne, mais différent par sa structure moléculaire, la nature de sa matière première ou son procédé de fabrication ;*
- *une substance radio-pharmaceutique qui est un radionucléide ou un ligand non préalablement autorisé en tant que médicament dans l'Union européenne, mais qui*

diffère par sa structure moléculaire, la nature de sa matière première ou son procédé de fabrication médicamenteux dans l'Union européenne, ou le mécanisme de couplage permettant de relier la molécule et le radionucléide n'a pas été mis au point et n'a pas été préalablement autorisé dans l'Union européenne ;

Un médicament, qui constitue une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative ou que l'octroi de l'autorisation est dans l'intérêt des patients au niveau communautaire (article 3, paragraphe 2, point b).

Afin de déterminer si un médicament constitue une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative, l'Agence doit être en mesure d'évaluer l'intérêt des patients au niveau de l'Union, scientifique ou technique. Elle examinera si :

- *le médicament offre une nouvelle alternative aux patients dans le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie, ou, le développement du médicament est fondé sur de nouvelles connaissances scientifiques significatives ou sur l'application d'une nouvelle connaissance scientifique, ou,*
- *une nouvelle technologie ou une nouvelle application de la technologie est utilisée pour le développement ou la fabrication du médicament.*

En ce qui concerne le critère de « l'intérêt des patients », un médicament qui ne constitue pas une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative, peut présenter un intérêt pour le patient au niveau de l'Union lorsqu'il répond à un problème de santé spécifique, permet l'accès aux médicaments ou fournit un autre type de contribution aux soins des patients dans l'Union ». (29)(32)(33)(34)

Il existe certains cas particuliers notamment pour les médicaments suivants :

« 1. Un médicament générique ou hybride d'un médicament de référence autorisé par la procédure centralisée a directement accès à la procédure centralisée (Article 3, paragraphe 3). [...] Lorsque le demandeur soumet des demandes multiples/dupliquées ou une demande de consentement du titulaire émanant du même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un titulaire différent pour un médicament spécifique dont la ou les substances actives ont déjà été autorisées via la procédure centralisée ont directement accès à la procédure centralisée. [...] Les demandes concernant certains médicaments à usage pédiatrique peuvent également être éligibles à une évaluation par la procédure centralisée conformément au règlement pédiatrique (Art. 28 du Règlement (CE) n° 1901/2006, Art. 29 du Règlement (CE) n° 1901/2006, Art. 31 du Règlement (CE) n° 1901/2006) ». (33)(34)(35)

Conformément à l'Annexe du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, pour les médicaments qui entrent dans le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée la demande est soumise à l'EMA. Conformément à l'Article 3, paragraphe 2 et 3 du présent Règlement, une demande peut également être soumise à l'EMA pour les médicaments qui entrent dans le champ d'application optionnel de la procédure centralisée lorsque le demandeur souhaite obtenir une AMM communautaire.(34) Pour les médicaments qui n'entrent pas dans ces champs obligatoires ou optionnels précités, il n'est pas possible d'accéder à la procédure centralisée.

Le système d'évaluation centralisé vise à coordonner, par l'intermédiaire de l'EMA, les ressources scientifiques existantes des États membres. Après une évaluation effectuée par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'EMA, le demandeur se voit octroyer par la CE une AMM valable dans tous les États membres de l'UE et de l'EEE, sauf décision contraire.

La procédure centralisée permet un accès direct de ces médicaments à l'ensemble du marché communautaire, sous un même nom de marque, un même Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), une même notice et un même étiquetage. Les AMM délivrées par le biais de la procédure centralisée confèrent les mêmes droits et obligations que celles délivrées par les autorités nationales compétentes. Elle est délivrée le même jour, par la CE, pour tous les États membres. Il n'est pas possible de modifier l'AMM de manière individuelle, sauf en cas d'adaptation linguistique.

1.3. Étapes de pré-soumission et dépôt du dossier de demande d'AMM

Certaines étapes de pré-soumission du dossier sont nécessaires avant que l'industriel dépose le dossier de demande d'AMM auprès de l'EMA.(33)

La figure 6 établie de manière chronologique certaines étapes de pré-soumission nécessaires avant tout dépôt du dossier d'AMM auprès de l'EMA. Ces étapes sont pour certaines obligatoires et d'autres facultatives.

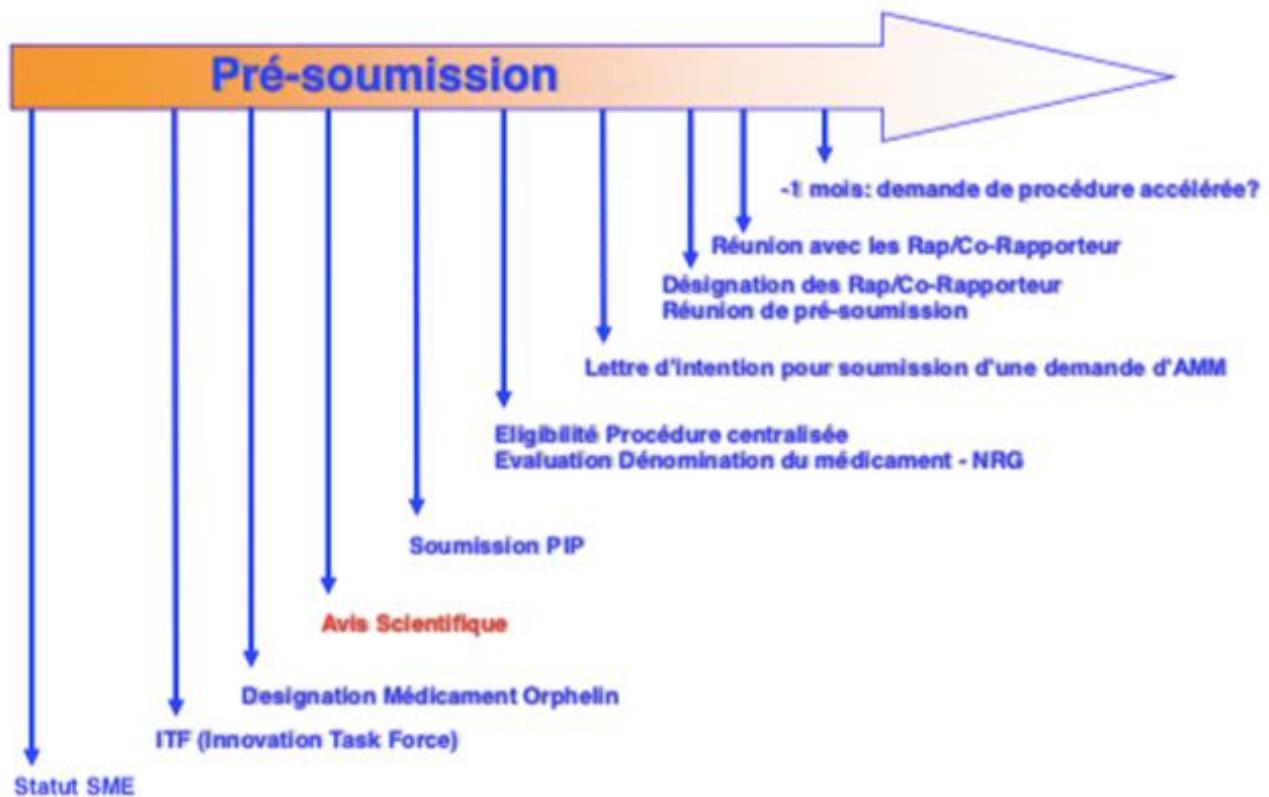


Figure 6 : Phases de pré-soumission d'un dossier de demande d'AMM à l'EMA en procédure centralisée (5)

1.3.1. Statut de l'entreprise

Le statut de petite et moyenne entreprise, ou Small and Medium Enterprise (SME) en anglais, est désigné en amont du dépôt du dossier de demande d'AMM. Si ce statut est confirmé, il offre la possibilité à l'industriel d'être exonéré de certaines taxes engagées pour concourir à la procédure centralisée. Ceci a été mis en place pour offrir la possibilité à ces entreprises d'accéder à cette procédure centralisée afin que celle-ci ne soit pas réservée uniquement aux plus grosses entreprises.

1.3.2. La Task Force Innovation

Le demandeur peut faire appel à la Task Force de l'Innovation (ITF), dite Innovation Task Force en anglais, qui est un groupe multidisciplinaire et qui dispose de compétences scientifiques, réglementaires et juridiques. Elle a été créée pour assurer la coordination au sein

de l'EMA et pour engager un dialogue précoce avec les demandeurs sur les aspects innovants du développement des médicaments.

1.3.3. Désignation de médicament orphelin

Le demandeur peut qualifier son médicament de médicament orphelin (MO) si celui-ci répond aux exigences d'une telle désignation. Cette demande de désignation de MO est facultative pour les médicaments à usage humain et peut être demandée à n'importe quel stade du développement du médicament avant l'obtention de l'AMM.

1.3.4. Avis scientifique

Conformément à l'Article 57-1 (n) du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, « *l'Agence donne aux États membres et aux institutions de la Communauté les meilleurs avis scientifiques possibles sur toute question relative à l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments à usage humain ou vétérinaire qui lui est soumise conformément aux dispositions de la législation communautaire relative aux médicaments* ». (34)

L'avis scientifique ou scientific advice (SA) en anglais, a pour objectif de vérifier que le demandeur qui souhaite déposer le dossier de demande d'AMM, effectue les études adéquates pour le développement du candidat médicament ou vaccin afin de ne pas soulever d'objections majeures lors de l'évaluation future du dossier d'AMM.

Le CHMP dispose d'un comité qui est un groupe de travail sur les avis scientifiques, ou Scientific Advice Working Party (SAWP) en anglais, dont la seule mission est de fournir des conseils scientifiques ou une assistance au protocole (nom donné à la procédure de conseil scientifique pour les produits ayant une désignation orpheline) aux demandeurs. À la lumière des connaissances scientifiques actuelles, il incombe au SAWP et au CHMP de fournir des conseils scientifiques aux demandeurs en répondant à leurs questions sur la base de la documentation fournie par le demandeur. En revanche, le rôle du CHMP n'est pas de se substituer à la responsabilité de l'industriel dans le développement de ses produits. Un dialogue

précoce entre le demandeur et l'EMA par le biais d'avis scientifique proposé par le CHMP permet de garantir que les données sont robustes et répondent aux exigences d'une demande d'AMM.

L'avis scientifique peut être demandé à toutes les étapes de développement du médicament mais reste facultatif. Pour avoir un avis scientifique, le demandeur doit fournir à l'EMA une lettre d'intention de soumission de demande d'avis scientifique au moins 30 à 60 jours avant le début de cette procédure. L'avis scientifique sera rendu au mieux en 40 jours en l'absence de question auprès du demandeur, sinon en 70 jours. La demande d'un avis scientifique ne présume pas de l'obtention d'un avis favorable lors de l'évaluation du dossier de demande d'AMM.(36)

La figure ci-dessous précise les délais qui incombent à l'évaluation d'un avis scientifique.

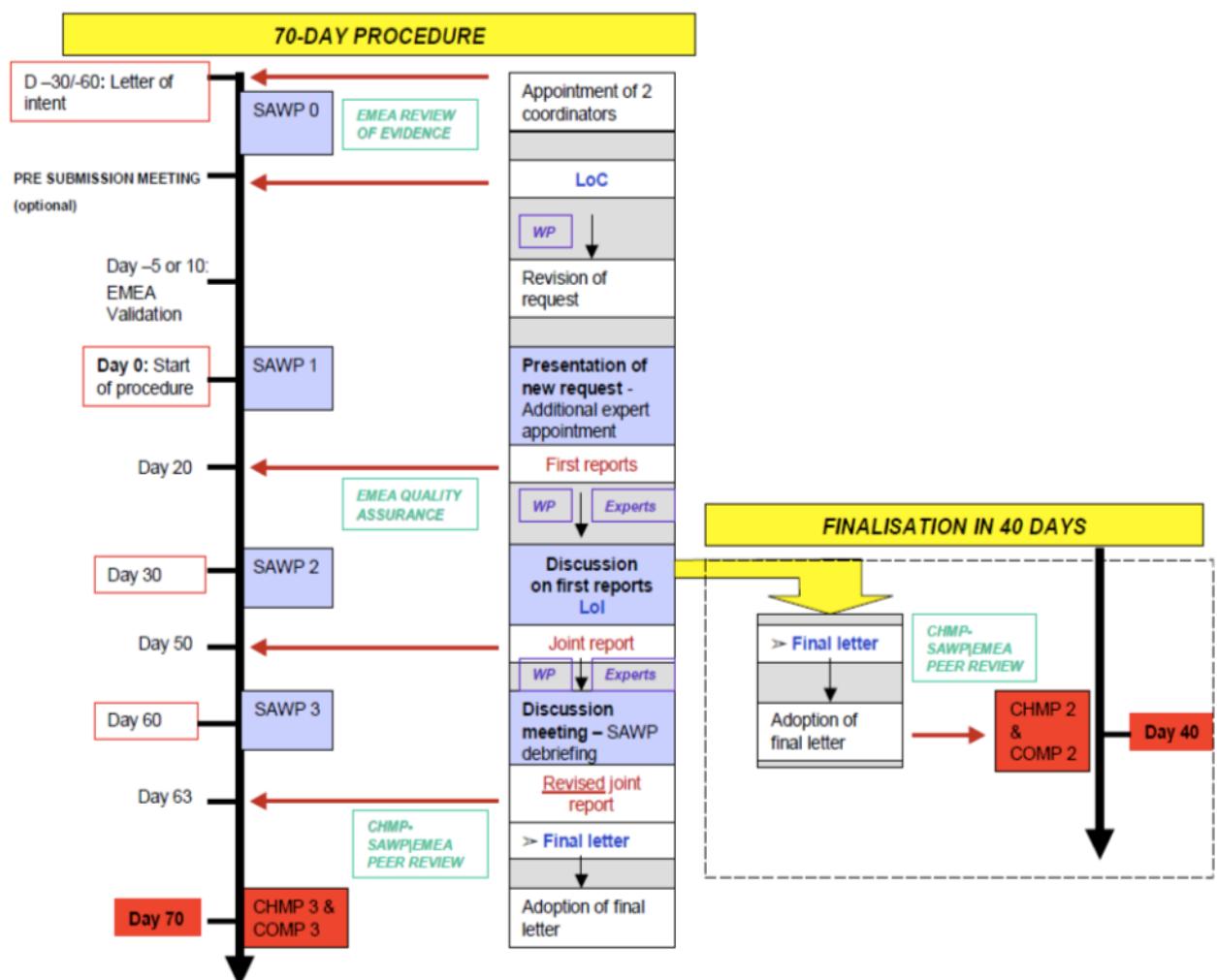


Figure 7 : Délais d'instruction d'une procédure d'avis scientifique (37)

1.3.5. Soumission du Plan d'Investigation Pédiatrique

Conformément à l'Article 16 du Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le Règlement (CEE) n° 1768/92, les Directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, « *les demandes de PIP doivent être présentées, sauf si cela est dûment justifié, au plus tard à la fin des études pharmacocinétiques humaines, comme indiqué à l'annexe 1, partie 1, section 5.2.3, de la directive 2001/83/CE. La date de soumission ne doit pas être postérieure à la fin de la pharmacocinétique des sujets sains ou des patients, qui peut coïncider avec les études initiales de tolérance, ou au début des études de phase II chez l'adulte ; elle ne peut pas être postérieure au début des essais pivots ou des essais de confirmation (phase III). Les demandeurs sont invités à soumettre leurs demandes PIP pendant ou même avant les études pharmacocinétiques initiales chez les adultes. La soumission d'une demande PIP pour une nouvelle substance active pendant les essais de confirmation ou de phase III chez les adultes, ou après le début des essais cliniques chez les enfants, sera probablement considérée comme injustifiée ».(15)(26)*

Un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) est évalué par le Comité Pédiatrique de l'EMA, ou Paediatric Committee (PDCO) en anglais, et suit une procédure bien établie. La procédure de PIP prend entre 9 et 10 mois, depuis la soumission jusqu'à la décision. Le demandeur doit envoyer à l'EMA une lettre d'intention de soumission du PIP 70 jours avant le début de la procédure d'évaluation du PIP et il pourra soumettre le PIP ou la demande de dérogation de PIP 30 jours avant le début de la procédure. Ensuite, l'EMA aura 30 jours pour valider la demande avant de démarrer l'évaluation du PIP. Le PDCO nomme un rapporteur pour diriger l'évaluation et un pair examinateur pour analyser la qualité de l'évaluation au sein même du comité. Le rapporteur et le pair examinateur analysent le PIP initial et présentent leur rapport au PDCO.

L'évaluation du PIP peut prendre en moyenne 120 jours hors clock-stop. On notera que 60 jours après le début de la procédure, un arrêt d'horloge, ou clock-stop en anglais, permet au PDCO de stopper l'évaluation du dossier afin de pouvoir poser des questions au demandeur. « *Ces pauses sont normalement de trois mois au maximum, même si leur durée fait l'objet d'un accord au cas par cas avec le PDCO. Lorsque les réponses du demandeur ont été obtenues, le décompte reprend au 61^e jour et la procédure se poursuit sans pause jusqu'à la fin, c'est-à-dire jusqu'au 120^e jour. Cela signifie que toute question supplémentaire devra recevoir une*

réponse pendant le déroulement de la procédure. Si des questions restent sans réponse après la troisième discussion avec le PDCO, ce dernier ou le demandeur peuvent demander une explication verbale. Ceci permet au demandeur de parler directement au comité tout entier. Il se peut qu'une dérogation de soumission de PIP soit accordée à un demandeur dans les cas suivants :

- il est vraisemblable que le médicament soit inefficace ou dangereux pour les enfants ;
- la maladie ou le problème concernent uniquement des adultes ;
- aucun « avantage thérapeutique considérable » n'a été observé, ou il existe une justification selon laquelle des problèmes de faisabilité empêchent de démontrer un avantage thérapeutique considérable ». (38)

La figure ci-dessous retrace les différentes étapes d'évaluation d'un PIP.

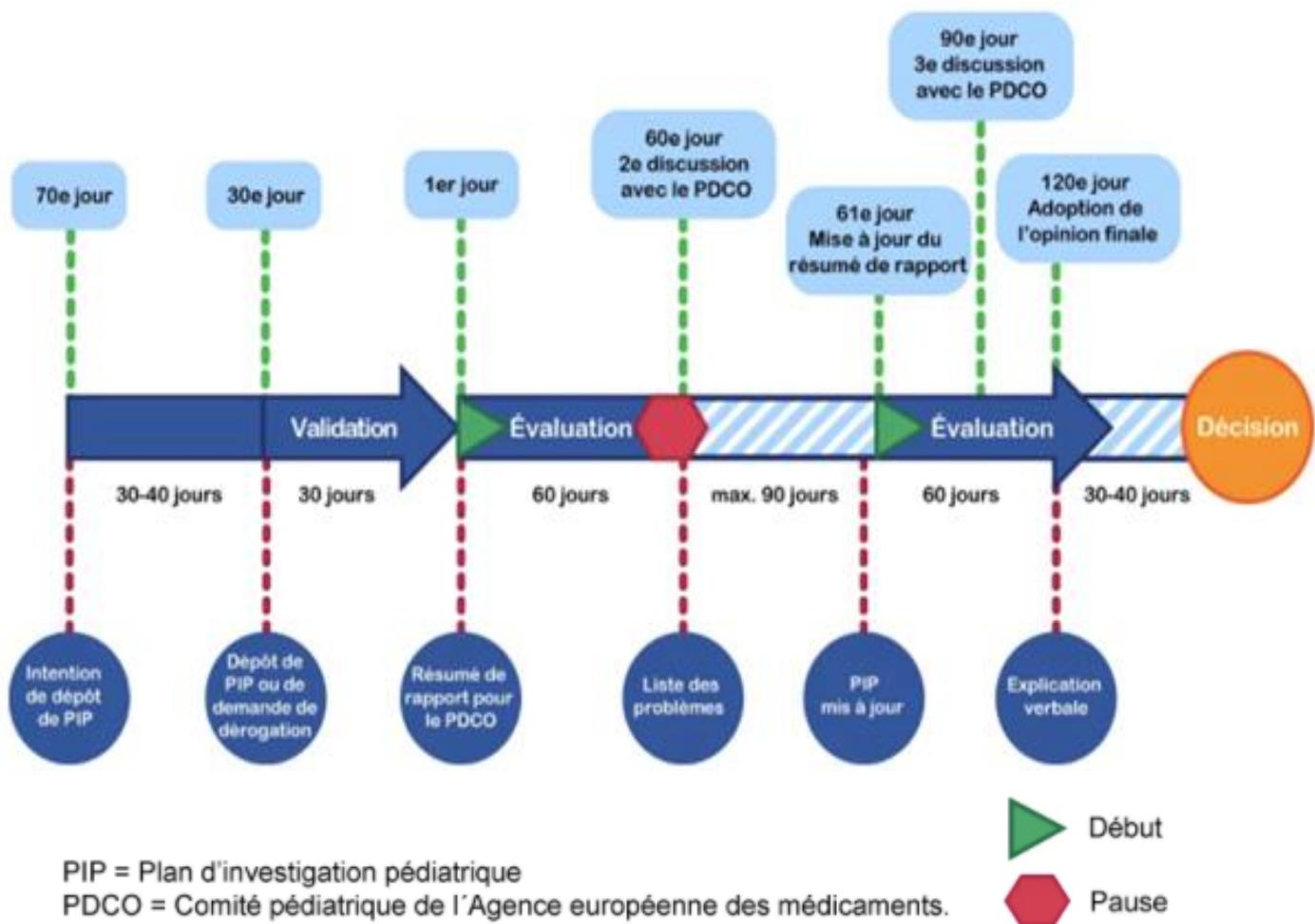


Figure 8 : Procédure d'évaluation du Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) (38)

1.3.6. Demande d'éligibilité à la procédure centralisée

Pour déposer un dossier de demande d'AMM en procédure centralisée, le demandeur doit vérifier qu'il y est éligible car tous les produits ne peuvent pas y avoir accès. Cette demande d'éligibilité est obligatoire même si le médicament entre dans le champ obligatoire ou optionnel de la procédure centralisée.

Pour soumettre une demande d'éligibilité, le demandeur doit utiliser le formulaire de demande de pré-soumission et soumettre sa demande en créant un ticket *via* le « *Service Desk* » de l'EMA, en utilisant l'option de question « *PreSubmission Phase Request* », suivie de la sous-option « *Eligibility Request* ». Il doit aussi fournir une annexe 1 (projet de RCP) et une annexe 2 (justification de l'éligibilité, module 1.2 du CTD). L'annexe 1 et l'annexe 2 sont particulièrement requises pour les médicaments relevant du champ d'application optionnel de l'Article 3, paragraphe 2, point b) du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.(34) Ce formulaire de demande d'éligibilité et les documents justificatifs doivent être soumis à l'EMA 10 à 15 jours calendaires avant la réunion du CHMP afin d'assurer son inclusion à l'ordre du jour du prochain CHMP. Toute demande reçue après la date limite sera examinée le mois suivant ; les réunions du CHMP ayant lieu une fois par mois. Le demandeur est informé de l'avis du CHMP la semaine suivant la réunion du CHMP où la discussion a eu lieu.

L'EMA recommande de fournir la demande d'éligibilité de préférence, au plus tôt, 18 mois avant la date prévisionnelle de soumission du dossier de demande d'AMM et, au plus tard, 7 mois avant la date de dépôt de la demande d'AMM dans le cadre de la lettre d'intention.(34)

Dans le cadre d'un champ d'application optionnel, l'éligibilité à la procédure centralisée est acceptée pour une période de 3 ans à compter de l'adoption par le CHMP. Il est de la responsabilité du demandeur de surveiller l'expiration de la période d'acceptation. Si une prolongation est prévue, le demandeur doit soumettre une nouvelle demande d'éligibilité sous le champ d'application optionnel.

1.3.7. Évaluation de la dénomination d'un médicament

Pour autant que le médicament ait été jugé éligible par le CHMP en vue d'une évaluation dans le cadre de la procédure centralisée, le demandeur doit informer l'EMA du ou des noms proposés/inventés pour son médicament. La proposition d'un nom de fantaisie doit se faire au plus tôt 18 mois avant la date prévisionnelle de soumission du dossier de demande d'AMM.

Conformément à l'Article 6 du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, « *chaque demande d'autorisation d'un médicament à usage humain [...] sauf dans des cas exceptionnels relatifs à l'application du droit des marques comportent l'utilisation d'un nom unique pour le médicament* ». (39)

Le groupe d'examen des noms, ou Name Review Group (NRG) en anglais, a été créé par le CHMP afin de procéder à l'examen des noms des candidats médicaments évalués par l'EMA et ce conformément à la législation communautaire. Ce groupe est composé de représentants des États membres et est présidé par un représentant de l'EMA. Des représentants de la CE participent également aux travaux du groupe. D'autres experts pertinents, comme ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont consultés au cas par cas.

Le rôle principal du groupe est d'examiner si le nom inventé/proposé par le fabricant d'un produit pourrait créer un problème de santé publique ou un risque potentiel pour la sécurité des utilisateurs. Le nom du médicament ou vaccin ne doit pas véhiculer de connotations thérapeutiques ou pharmaceutiques trompeuses ; être trompeur en ce qui concerne la composition du produit ; être susceptible de créer une confusion avec le nom inventé d'un médicament existant, que ce soit sous forme imprimée, manuscrite ou orale. L'utilisation de « qualifier » et d'abréviation est restreinte afin d'éviter le risque d'erreurs médicamenteuses. Le nom du médicament ne doit véhiculer aucun message à caractère promotionnel et ne faire aucune offense ou mauvaise connotation dans l'une des langues de l'UE.

Les demandeurs soumettent leurs propositions sur le site internet de l'EMA *via* un formulaire « *Proposed invented name request form* ». L'intégralité de la procédure est détaillée dans la

« Guideline on acceptability of names for human medicinal products through the centralised procedure ». (40)

L'examen d'un nom de fantaisie est valable à une date donnée ce qui n'interdit pas la possibilité de contestations soulevées à tout moment avant ou après l'octroi de l'AMM. Le demandeur a la possibilité de déposer jusqu'à 4 noms de fantaisie par dossier de demande d'AMM dont 2 noms proposés initialement et 2 nouvelles propositions en cas de refus des deux premiers.

Conformément à l'Article 1^{er} (20) de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, le nom du médicament est « soit un nom de fantaisie, ne pouvant se confondre avec la dénomination commune, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'AMM ». L'Article 1^{er} (21) de la Directive précitée, précise que la dénomination commune s'entend comme étant « la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, ou, à défaut, la dénomination commune usuelle ». (15)

La figure ci-dessous représente les différentes phases d'évaluation du nom des médicaments par le NRG.

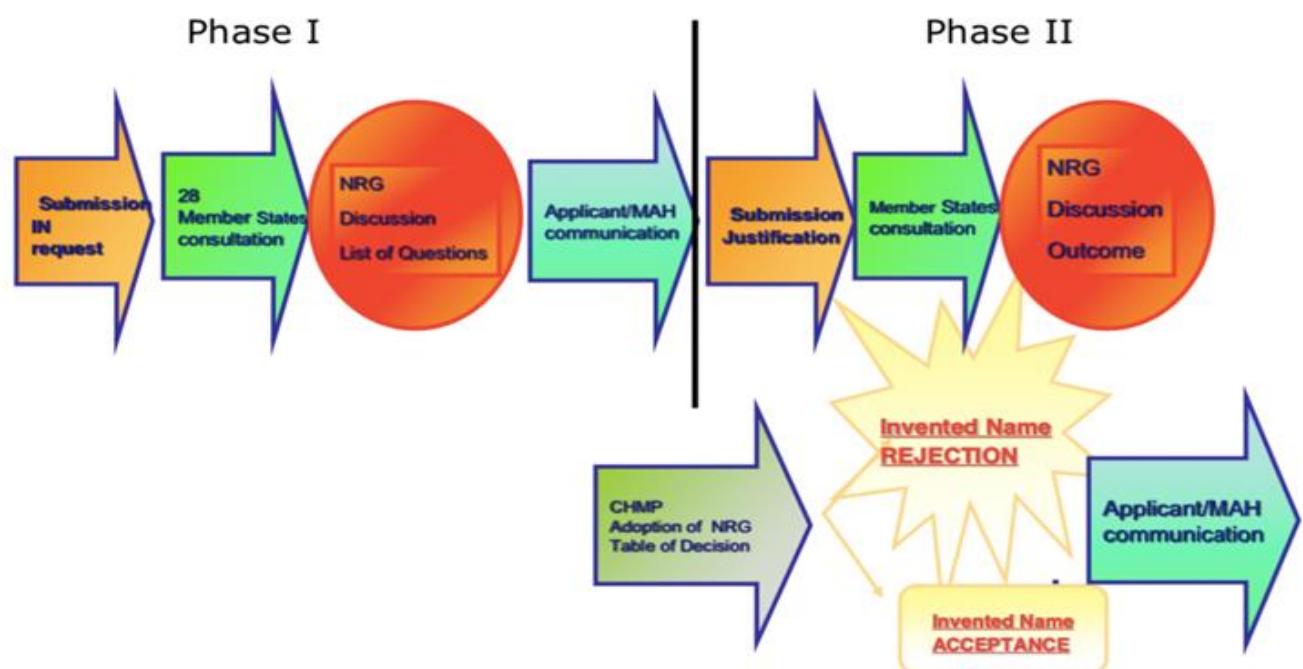


Figure 9 : Les différentes phases d'évaluation du nom d'un médicament (41)

Dans certaines situations, il est possible de mettre sur le marché un médicament qui n'a pas encore eu de validation en ce qui concerne la proposition de nom de la part du laboratoire. C'est ce que nous allons voir dans la **Partie III** de la thèse à travers l'exemple du vaccin Spikevax® du laboratoire Moderna.

1.3.8. Lettre d'intention

Le demandeur doit envoyer à l'EMA la lettre d'intention de soumission de son dossier en procédure centralisée 7 mois avant la date prévue de soumission du dossier d'AMM.

1.3.9. Désignation du rapporteur, co-rapporteur et pair évaluateur

La procédure de désignation du rapporteur, co-rapporteur et de leurs équipes d'évaluation est initiée 7 mois avant la date prévisionnelle de dépôt du dossier de demande d'AMM. Le rapporteur et co-rapporteur désignés sont des États membres du CHMP et membres suppléants qui participent à l'évaluation du dossier. Ils sont nommés par l'EMA 5 à 6 mois avant la soumission du dossier de demande d'AMM. L'EMA désignera également le pair évaluateur, ou peer reviewer en anglais.

En outre, pour les activités couvrant tous les aspects de la gestion des risques de l'utilisation des médicaments à usage humain, un rapporteur et, le cas échéant, un co-rapporteur sont nommés parmi les membres du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) et les membres suppléants.

Pour les médicaments de thérapie innovante, ou Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) en anglais, un rapporteur et, le cas échéant, un co-rapporteur sont nommés parmi les membres du comité des thérapies innovantes, ou Committee for Advanced Therapies (CAT) en anglais et les membres suppléants. En outre, deux coordinateurs du CHMP seront nommés ; l'un soutenant l'équipe d'évaluation du rapporteur du CAT et un autre soutenant le co-rapporteur du CAT.(42)

Il existe certaines règles différentes lorsqu'il s'agit de médicaments génériques, hybrides ou biosimilaires.(33)

Les demandeurs doivent engager la procédure de nomination du rapporteur et du co-rapporteur du CHMP/PRAC/CAT par l'EMA en remplissant le formulaire de demande de pré-soumission. Ce formulaire doit être soumis en créant un ticket *via* le « *Service Desk* » de l'EMA, en utilisant l'option « *Pre-Submission Phase Request* », suivie de la sous-option « *Letter of Intent request* ». Des formulaires de pré-soumission distincts doivent être soumis pour la demande d'éligibilité et la demande de nomination du rapporteur, co-rapporteur et peer reviewer. Il est à noter que les propositions/préférences du demandeur ne sont pas prises en compte pour la nomination de ces derniers.(33)

L'EMA envoie aux Agences des États membres de l'UE, aux membres du CHMP, aux membres du CAT (uniquement pour les médicaments de thérapie innovante) une liste des futures soumissions de dossiers ainsi qu'un formulaire de candidature, ou Nomination Form en anglais, qui leur permet de postuler en tant que rapporteur, co-rapporteur ou peer reviewer. C'est ce que nous pouvons voir sur la figure ci-dessous.

Priority for CHMP Rapporteurship	Priority for CHMP Co-Rapporteurship	Priority for CHMP Peer Review	Priority for PRAC Rapporteurship
Priority 1 <input type="checkbox"/>	Priority 1 <input type="checkbox"/>	High <input type="checkbox"/>	Priority 1 <input type="checkbox"/>
Priority 2 <input type="checkbox"/>	Priority 2 <input type="checkbox"/>	Medium <input type="checkbox"/>	Priority 2 <input type="checkbox"/>
Priority 3 <input type="checkbox"/>	Priority 3 <input type="checkbox"/>	Low <input type="checkbox"/>	Priority 3 <input type="checkbox"/>

Prioritisation with regard to CHMP or PRAC in case you are bidding for positions in both Committees (please tick the box of the higher priority):

CHMP <input type="checkbox"/>	CHMP <input type="checkbox"/>
--------------------------------------	--------------------------------------

Rapporteur:
Co-Rapporteur:
Peer Reviewer(s):

PRAC Rapporteur:
PRAC Co-Rapporteur:

Figure 10 : Formulaire de candidature Rapporteur, Co-Rapporteur, Peer Reviewer (5)

Le président du CHMP prend la décision de désigner un rapporteur, co-rapporteur et peer reviewer et soumet son choix lors de la réunion du CHMP. Pour les produits de thérapie innovante, la décision est prise conjointement par le président du CHMP et du CAT. Cette nomination est effectuée sur la base de critères objectifs qui permettront de garantir l'émission d'avis scientifiques objectifs lors de l'évaluation du dossier de demande d'AMM. L'objectif étant de recueillir les meilleures expertises disponibles, au niveau communautaire, dans le domaine scientifique concerné.

Le peer reviewer a comme mission de réaliser une relecture critique des rapports d'évaluation scientifique du rapporteur et du co-rapporteur du dossier de demande d'AMM. Il vérifie que l'argumentation scientifique des deux parties est solide pour assurer une certaine cohérence entre les questions soulevées par le rapporteur et le co-rapporteur. Le but est d'envoyer à l'EMA une liste de questions harmonisée et pertinente qu'elle transmettra au demandeur lors du processus d'évaluation scientifique du dossier.

1.3.10. Réunion de pré-soumission

Une réunion de pré-soumission entre le demandeur et l'EMA peut également être mise en place 6 à 7 mois avant le dépôt du dossier de demande d'AMM. L'objectif de cette réunion est de discuter des aspects pratiques, des disposition légales et réglementaires de la soumission du dossier de demande d'AMM. C'est une étape utile pour s'assurer que le dossier est conforme aux exigences communautaires pour la validation technico-réglementaire. Cette réunion de pré-soumission est fortement recommandée même si le demandeur a une longue expérience de la procédure centralisée.

Par la suite le laboratoire pourra également demander une réunion de pré-soumission avec le rapporteur et/ou co-rapporteur après leur désignation, 6 mois avant le dépôt du dossier de demande d'AMM.(42)

Le demandeur devra reconfirmer la demande de soumission initialement communiquée à l'EMA ou informer l'EMA de tout retard ou annulation 2 à 3 mois avant la soumission prévue du dossier de demande d'AMM.(42)

1.3.11. Demande d'instruction accélérée

Dans certaines situations que nous allons détailler en **Partie II.1.4.2**, l'industriel peut demander à l'EMA une instruction accélérée de son dossier de demande d'AMM.

Conformément à l'Article 14, paragraphe 9, du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, « *si la demande concerne la mise sur le marché de médicaments à usage humain présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique, le demandeur peut solliciter une procédure d'évaluation accélérée. Cette requête est dûment motivée* ».(34)

Il est fortement conseillé au demandeur d'entamer un dialogue proactif, afin de se préparer à une évaluation, 6 à 7 mois avant la soumission du dossier de demande d'AMM. Il est également recommandé que le demandeur sollicite des réunions de pré-soumission avec les rapporteurs (CHMP/PRAC) et l'EMA le plus tôt possible, afin de discuter des détails de la procédure d'évaluation accélérée à venir, y compris de l'ensemble des données disponibles et du plan de gestion des risques (PGR). Il est crucial pour l'évaluation accélérée de parvenir à une compréhension mutuelle des données qu'il est prévu d'inclure dans la demande. Dans le cas où le demandeur pourrait prévoir que des données supplémentaires pertinentes seront disponibles au cours de l'évaluation, des détails doivent être fournis sur les délais et la manière dont ces données supplémentaires seront considérées comme pertinentes pour la demande d'AMM. En pratique, la demande d'instruction accélérée doit être soumise au mieux 2 à 3 mois avant la soumission effective de la demande d'AMM afin de laisser suffisamment de temps pour son évaluation.(43)

1.4. Évaluation du dossier de demande d'AMM

1.4.1. Évaluation standard

1.4.1.1. Étapes d'évaluation du dossier de demande d'AMM

Une fois les étapes de pré-soumission validées, le demandeur dépose son dossier de demande d'AMM via la plateforme de l'EMA « *eSubmission Gateway* ». Il sera transféré sur le « *Common Repository* » par l'EMA (site accessible uniquement aux Agences de santé nationales (ANSM en France) et européenne (EMA)).(33)

Le demandeur doit respecter certaines dates limites de soumission du dossier et ce, au regard des réunions du CHMP. Le démarrage de l'évaluation de la procédure est fonction du calendrier des réunions du CHMP qui ont lieu une fois par mois.

L'EMA attribue un numéro à chaque dossier d'AMM comme suit : EMEA/H/C/XXXXXX. « EMEA » désigne l'Agence Européenne des Médicaments, la lettre « H » identifie un produit à usage humain, la lettre « C » identifie la procédure centralisée et « XXXXXX » correspond à un numéro à 6 chiffres chronologique qui est un numéro d'identification du produit communiqué par l'EMA et qui sera utilisé tout au long du cycle de vie du produit (par exemple lors des procédures en post-AMM : variations, renouvellement, etc...).

Avant de démarrer l'évaluation scientifique du dossier, l'EMA réalise une évaluation technique (analyse de la structure du dossier au format CTD), administrative (réception des redevances car en fonction de la base légale l'industriel ne paie pas les mêmes redevances) et réglementaire (présence de l'eAF, RCP, notice, étiquetage, déclaration sur les sites autorisés, etc...) sous 10 jours ouvrés et au nom des États membres.

Une fois que le dossier est validé, l'évaluation scientifique peut commencer. Comme précisé dans le tableau 6, la procédure centralisée est composée de différentes étapes formalisées par des dates bien précises, noté Day en anglais, que l'on notera J pour jour.

DÉLAIS D'ÉVALUATION EN JOURS (J)	ÉTAPES D'ÉVALUATION
J 1	Démarrage de la procédure d'évaluation scientifique du dossier d'AMM.
J 80	Rapport d'évaluation, ou « Assessment report » (AR) en anglais, envoyé par le rapporteur et le co-rapporteur au CHMP (EMA) et au demandeur.

DÉLAIS D'ÉVALUATION EN JOURS (J)	ÉTAPES D'ÉVALUATION
J 100	Commentaires d'étude envoyés par les autres États membres du CHMP et le peer reviewer (qui fera une évaluation des rapports du rapporteur et du co-rapporteur).
J 112	Téléconférence entre le rapporteur, co-rapporteur et le peer reviewer.
J 120	Une liste de questions ou List of Questions (LoQ) en anglais, consolidée du CHMP est envoyée au demandeur. Cela peut concerner la qualité, la sécurité et l'efficacité. L'EMA peut aussi demander une inspection (GMP/GLP/GCP) notamment si les sites de production sont situés en dehors de l'UE.
Arrêt d'horloge (clock-stop).	

Tableau 6 : Étapes d'évaluation scientifique de la procédure centralisée (1^{er} tour d'évaluation) (44)

Comme on le voit sur ce tableau ci-dessus, au J 120 de la procédure, le demandeur est face à un arrêt d'horloge, ou clock-stop en anglais.

Cette période de clock-stop n'est pas comptabilisée dans le calendrier d'évaluation et permet au demandeur de répondre aux questions posées par l'EMA à la suite du 1^{er} tour d'évaluation scientifique de son dossier de demande d'AMM. Cette étape de clock-stop dure en moyenne 3 mois et peut être reconduite pour une période de 3 mois maximum.

Dans cet intervalle, le demandeur soumet les documents de réponse à l'EMA suivie d'une nouvelle proposition de RCP, notice et étiquetage.

Une fois le clock-stop terminé, le calendrier d'évaluation peut redémarrer au J 121.

DÉLAIS D'ÉVALUATION EN JOURS (J)	ÉTAPES D'ÉVALUATION
J 121	Redémarrage de la procédure d'évaluation scientifique du dossier de demande d'AMM après les réponses envoyées par le demandeur.
J 150	Rapport d'évaluation commun, ou « Joint assessment report » (JAR) en anglais, du rapporteur et du co-rapporteur.
J 170	Les États membres du CHMP envoient leurs commentaires respectifs concernant le rapport d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur.
J 180	Liste de questions en suspens, ou List of Outstanding Issues (LoOI) en anglais, adoptées par le CHMP. Le demandeur peut solliciter l'EMA pour planifier une audition et un clock-stop d'un mois maximum peut avoir lieu.
	<p>Arrêt d'horloge (clock-stop).</p> <p>À cette date, il y a la possibilité d'organiser une audition entre l'EMA et le demandeur, c'est ce que l'on appelle la réunion d'explication orale, ou oral explanation en anglais. Cette réunion est composée d'un maximum de 10 représentants du laboratoire. Il y a 30 minutes de questions et 30 minutes de réponses.</p> <p>Le demandeur va présenter les réponses des points critiques soulevés</p>
J 181	La procédure peut redémarrer après le clock-stop.
J 210	Avis du CHMP sur le dossier de demande d'AMM. L'avis est rendu sous la forme d'un vote à la majorité où chaque État membre a une voix.

Tableau 7 : Étape d'évaluation scientifique de la procédure centralisée (2^{eme} tour d'évaluation) (44)

La durée de l'analyse des données scientifiques du dossier de demande d'AMM ne peut pas être inférieure à 90 jours, sauf si le rapporteur et le co-rapporteur déclarent avoir terminé l'évaluation avant la fin du délai préalablement établi.(34)

À la suite de l'évaluation scientifique du dossier de demande d'AMM, l'EMA rend un avis soit positif soit négatif au demandeur.

En cas d'avis négatif de l'EMA, le dossier de demande d'AMM est refusé et la firme a 15 jours pour informer l'EMA de son intention de faire appel de cette décision. Les raisons de cet appel doivent être fournies dans un délai de 60 jours après réception de l'avis de l'EMA. L'appel se fait uniquement sur les objections majeures. Si le laboratoire décide de faire appel de la décision, le CHMP désigne un nouveau rapporteur et co-rapporteur et un nouvel avis sera rendu sous 60 jours.

En cas d'avis positif de l'EMA, le dossier d'AMM est accepté. Cependant, l'EMA ne rend pas de décision, elle rend simplement un avis et le transmet à la CE qui est l'instance décisionnelle. L'EMA va publier sur son site internet le résumé de l'avis du CHMP ainsi que le Rapport d'évaluation public européen, ou European Public Assessment Report (EPAR) en anglais, qui est constitué du rapport d'évaluation du CHMP excluant les informations confidentielles.

1.4.1.2. Processus décisionnel

A l'issue de l'évaluation des données du dossier de demande d'AMM et sur la base de l'avis positif du CHMP de l'EMA, la CE peut octroyer ou non une AMM.

Les décisions de la CE sont publiées sur le « *Community Register of medicinal products for human use* » dans les 67 jours suivant la réception de l'avis du CHMP.

Le tableau ci-dessous précise les différentes étapes de ce processus décisionnel.

DÉLAIS D'ÉVALUATION EN JOURS (J)	ÉTAPES D'ÉVALUATION
J 215	À la suite de la réception de la décision du CHMP à J 210, le demandeur a 5 jours pour envoyer aux États membres l'ensemble des traductions des annexes et la décision du CHMP dans les 24 langues officielles de l'UE.
J 229	Entre J 215 et J 229, les États membres ont 14 jours pour commenter les traductions.
J 237	Les traductions sont transmises à la CE.
J 239	Démarrage de la consultation du comité permanent ou « standing committee » en anglais.
J 261	Fin du standing committee.
J 277	Décision finale de la CE.

Tableau 8 : Processus décisionnel de la CE (44)

Après octroi de l'AMM par la CE, les annexes d'AMM sont soumises au demandeur pour traduction et elles comprennent notamment :

- Annexe I : Résumé Caractéristiques des Produits
- Annexe II : Fabricant/Statut légal
- Annexe III A : Étiquetage
- Annexe III B : Notice

L'obtention d'une AMM par le biais de la procédure centralisée confère les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités compétentes nationales.(42)

En procédure centralisée, l'AMM délivrée est unique et valable dans tous les États membres de l'UE ainsi que les pays de l'EEE à savoir l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège sous un nom de marque, un RCP, une annexe II, une notice et un étiquetage unique.

Les autorités nationales vont par la suite permettre l'introduction du médicament approuvé sur leur marché mais l'AMM est directement applicable au niveau national (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de notification de l'AMM par les autorités compétentes nationales). Dans le cadre de la procédure centralisée et au regard de sa réglementation nationale, chaque État membre peut demander que certaines mentions soient ajoutées par le titulaire de l'AMM sur le conditionnement secondaire dans un cadre bleu, aussi dit « Blue Box ».

Par exemple, en France les mentions nationales supplémentaires suivantes doivent apparaître au sein de ce cadre bleu : numéro national d'identification administrative (Code Identifiant de Présentation (CIP)), conditions de prescription et de délivrance (CPD) et phrases types associées (substances vénéneuses), pictogrammes relatifs à la conduite automobile, aux effets tératogènes du médicament, à sa phototoxicité ou à l'info-tri médicament.

1.4.2. Instruction accélérée : Accelerated Assessment

Conformément à l'Article 14, paragraphe 9, du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, lorsqu'une demande d'AMM est soumise pour un produit qui présente un intérêt majeur pour la santé publique, le demandeur peut avoir recours à une procédure d'évaluation ou d'instruction accélérée, dite Accelerated Assessment en anglais. Le demandeur doit justifier sa demande selon laquelle le médicament présente un intérêt majeur pour la santé publique notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique.(34)

Il n'existe pas de définition unique et précise de ce qui constitue un intérêt majeur pour la santé publique. Cela doit être justifié par le demandeur et évalué par le CHMP au cas par cas. En règle générale, la justification pourrait présenter les arguments à l'appui de l'affirmation selon laquelle le médicament répond dans une large mesure aux besoins médicaux non satisfaits pour maintenir et améliorer la santé des citoyens de la Communauté, par exemple en introduisant de nouvelles méthodes thérapeutiques ou en améliorant les méthodes existantes. Il est important de noter qu'un nouveau mécanisme d'action ou une innovation technique en soi ne représente pas nécessairement un argument valable pour justifier l'intérêt majeur du point de vue de la santé publique.

Cette procédure d'instruction accélérée permet d'obtenir l'opinion du CHMP en 150 jours (hors clock-stop) contre 210 jours en procédure standard (hors clock-stop). En cas de difficultés majeures rencontrées lors de l'évaluation du dossier de demande d'AMM, il a la possibilité de revenir à un calendrier standard de 210 jours (hors clock-stop).

Comme vu en **Partie II.1.3.11**, le demandeur doit soumettre sa demande d'instruction accélérée 2 à 3 mois avant la soumission du dossier de demande d'AMM.(34)

Comme présenté au niveau du tableau 9, la procédure se déroule de la manière suivante :

DÉLAIS D'ÉVALUATION EN JOURS (J)	ÉTAPES D'ÉVALUATION
J 0	Démarrage de la procédure accélérée (1 ^{er} tour d'évaluation).
J 90	Une liste de questions, ou List of Questions (LoQ) en anglais, consolidée du CHMP est envoyée au demandeur.
	Arrêt d'horloge (clock-stop). Cette période dure en moyenne 1 mois. Elle n'est pas comptabilisée dans le calendrier d'évaluation et permet au laboratoire de répondre aux questions posées par l'EMA.
J 91	Redémarrage de la procédure d'évaluation accélérée (2 ^{eme} tour d'évaluation). L'EMA va évaluer les réponses du demandeur.
J 120	Rédaction des rapports d'évaluation scientifique par le rapporteur du CHMP et le rapporteur du PRAC. Il y a une réunion plénière du CHMP avec à l'issue soit l'adoption de l'avis positif du CHMP pour la demande d'AMM, soit une liste de questions restante en suspens (LoOI), ou liste of Outstanding Issues en anglais et dans ce cas elle est envoyée au demandeur.

DÉLAIS D'ÉVALUATION EN JOURS (J)	ÉTAPES D'ÉVALUATION
	À cette étape, il n'y a pas de clock-stop c'est à dire que le demandeur a 1 jour pour répondre aux questions mais l'EMA maintient le calendrier de la procédure d'instruction accélérée.
J 121	Le demandeur soumet les réponses aux questions à l'EMA. On entre alors dans la 3 ^{eme} phase d'évaluation du dossier de demande d'AMM.
J 150	Rédaction des rapports d'évaluation scientifique par le CHMP et le PRAC. À cette date, le demandeur va recevoir soit un avis positif soit un négatif du CHMP.
Décision de la CE : Processus décisionnel réduit pour l'octroi ou non de l'AMM.	

Tableau 9 : Les différentes étapes de la procédure accélérée (5)

Dans le cadre d'une demande d'évaluation accélérée pour les ATMP, celle-ci sera examinée par le CAT avant l'approbation du CHMP.(43)

La figure ci-dessous illustre la procédure d'instruction accélérée :

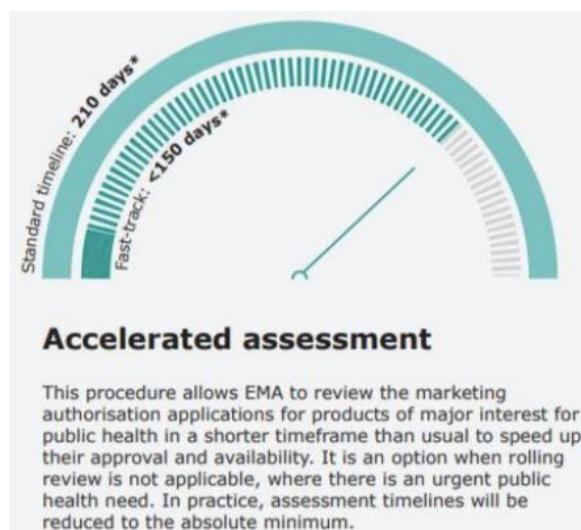


Figure 11 : Procédure d'instruction accélérée (5)

1.4.3. Évaluation continue : Rolling Review

L'EMA a mis en place une procédure d'évaluation ou d'examen continu dite rolling review en anglais. Cette procédure de rolling review est une procédure accélérée, ou Fast Track en anglais, pour le développement et l'autorisation de médicaments.

La rolling review est une procédure ad hoc utilisée dans un contexte d'urgence de santé publique que nous développerons dans la **Partie III** de la thèse pour expliciter le cas du vaccin Spikevax® du laboratoire Moderna.

Le principe de la rolling review établit que le CHMP de l'EMA examine les données d'une prochaine application très prometteuse au fur et à mesure qu'elles deviennent disponibles alors que le développement du médicament est toujours en cours. Elle a lieu avant la soumission formelle d'une demande complète pour une nouvelle AMM (ou pour une extension d'indication dans le cas de médicaments autorisés). Grâce à ce processus, l'EMA est en mesure de terminer plus tôt l'examen du dossier de demande d'AMM tout en garantissant des avis scientifiques solides.(45)

En outre, si le demandeur décide de faire une rolling review, il ne fait pas de demande d'instruction accélérée.

Comme pour les autres procédures, l'évaluation en rolling review est effectuée par les équipes du rapporteur et du co-rapporteur et les résultats sont adoptés par le CHMP. Les principales caractéristiques de cette procédure sont les suivantes :

- Dès que le demandeur a les premières données (non-clinique, clinique), il soumet le dossier à l'EMA pour évaluation. Plusieurs cycles de soumission de données peuvent être effectués. Chaque cycle de soumission dure environ 2 semaines en fonction de la quantité de données à évaluer.
- Chaque soumission de révision continue se fait au format eCTD avec un formulaire de demande, un aperçu du module 2 et des réponses à une liste cumulative de toutes les questions en suspens des cycles de révision précédents. Le contenu de chaque soumission de révision continue doit faire l'objet d'un accord préalable entre le demandeur et l'EMA.

- Les délais pour l'évaluation et la fourniture des questions au demandeur étant convenus avec le rapporteur, le co-rapporteur et l'EMA pour chaque cycle de révision, sur la base du contenu de la soumission respective et du calendrier général de soumission des données. Les réponses à la liste de questions des précédents cycles d'examen continu doivent idéalement être intégrées dans les soumissions d'examen continu suivantes. Bien que seules les demandes suffisamment matures soient acceptées pour la rolling review, des retards inattendus dans la fourniture des réponses aux questions posées ou des retards importants par rapport au calendrier de soumission convenu peuvent entraîner des retards dans l'achèvement de l'étape d'examen continu de la demande.(45)

La procédure d'évaluation en rolling review se déroule de la manière suivante :

DÉLAIS D'ÉVALUATION EN JOURS (J)	ÉTAPES D'ÉVALUATION
J - 1	Le demandeur soumet les données à l'EMA.
J 0	Démarrage de la procédure d'évaluation en rolling review.
J 15	Production des rapports d'évaluation scientifiques du rapporteur et du co-rapporteur.
J 19	Commentaires des États membres.
J 20	Le peer reviewer va revoir les rapports du rapporteur et du co-rapporteur.
J 26	La liste des questions soulevées par le rapporteur et le co-rapporteur est mise en forme par le peer reviewer car elle sera envoyée au CHMP.
J 29	La Task Force Européenne ou European Task Force (ETF) en anglais revoit les questions avant de les envoyer au CHMP. L'ETF a un rôle prépondérant car c'est elle qui prépare l'opinion du CHMP.

DÉLAIS D'ÉVALUATION EN JOURS (J)	ÉTAPES D'ÉVALUATION
J 30	La liste de questions revue par l'ETF est envoyée au CHMP et est validée avant envoi au demandeur.

Tableau 10 : Cycle de soumission des données dans le cadre de la rolling review (5)

Les délais d'évaluation sont considérablement raccourcis tout comme les délais laissés aux demandeurs pour répondre aux questions soulevées par les autorités. La durée de la procédure dépendra de la quantité de données non encore évaluées dans le cadre des cycles de révision continue.(44)

À la suite de la rolling review, lorsque le CHMP considère que le dossier de données est suffisamment complet pour passer à la soumission réglementaire formelle, le demandeur doit soumettre une demande formelle d'AMM (ou d'extension d'indication si c'est le cas) à l'EMA. Cette demande sera traitée selon un calendrier raccourci. L'objectif est d'obtenir rapidement l'opinion du CHMP suivie par un processus décisionnel réduit à maximum 7 jours (contre 67 jours dans le cadre habituel d'une procédure standard).

La figure ci-dessous illustre la procédure de rolling review :

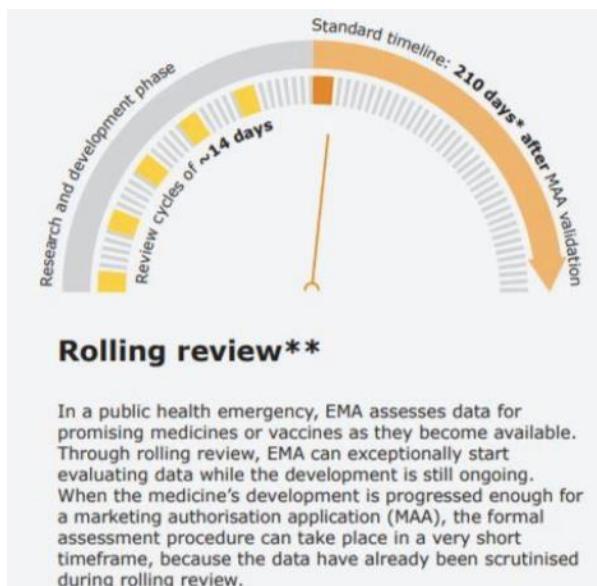


Figure 12 : Procédure d'évaluation continue : Rolling Review (5)

1.5. Les différentes AMM délivrées

En Europe, la procédure centralisée permet d'offrir différents types d'AMM à savoir : l'AMM standard, l'AMM sous circonstances exceptionnelles (AMMe) et l'AMM conditionnelle (AMMc). Chaque AMM est délivrée dans un cadre particulier et chacune a ses propres obligations et spécificités qui en découlent.

Il est important de noter que conformément à l'Article 26 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, « *l'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 8 et à l'article 10 (10 bis, 10 ter, 10 quater), paragraphe 1, il apparaît que :*

- a) le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou*
- b) l'effet thérapeutique du médicament fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur, ou*
- c) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.*

L'autorisation est également refusée si la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de l'article 8 et de l'article 10, paragraphe 1».(15)

1.5.1. AMM Standard

On qualifie d'AMM Standard, une AMM délivrée sur la base d'un dossier contenant les données complètes et nécessaires à l'étude. Conformément à l'Article 24 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, « *l'autorisation est valable pour cinq ans et renouvelable par période de cinq ans ».(15)*

Conformément à l'Article 14 (1-3) du règlement (CE) n° 726/2004, cette période de validité de 5 ans prend effet à compter de la date de notification de la décision de la CE au titulaire de l'AMM. Pour rester valide, le renouvellement de l'AMM est requis dans les 5 ans suivant son octroi. Une demande de renouvellement doit être soumise à l'EMA au plus tard 9 mois avant la date d'expiration de l'AMM. Le processus d'évaluation du PRAC/CHMP peut prendre jusqu'à 120 jours. Le processus décisionnel pour les procédures de renouvellement est de 67 jours.(34)

Si un titulaire d'AMM ne soumet pas la demande de renouvellement, l'AMM expirera le dernier jour de sa validité.

Une fois renouvelée, l'AMM sera valable pour une période illimitée, à moins que l'autorité compétente ne décide, pour des raisons justifiées liées à la pharmacovigilance (par exemple, l'exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament concerné), de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal.

1.5.2. AMM sous Circonstances Exceptionnelles

Comme le prévoit l'Article 22 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée et décrit dans l'Annexe I, Partie II, rubrique 6, l'AMM sous circonstances exceptionnelles peut être envisagée lorsque le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir l'ensemble des données complètes concernant l'efficacité et la sécurité du médicament dans les conditions normales d'utilisation.(15)

Ce dernier peut l'expliquer au regard des raisons suivantes :

- « *Les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets, ou*
- *l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets, ou*
- *des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements* ». (15)

Conformément à l'Article 14, paragraphe 8, du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, il apparaît que « *dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, l'autorisation peut être accordée sous réserve de l'obligation pour le demandeur de mettre en place des procédures spécifiques, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification aux autorités compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre. Cette autorisation ne peut être accordée que pour des raisons objectives et vérifiables et doit être fondée sur l'un des motifs énoncés à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée* ».(34)

Pour obtenir une AMM sous circonstances exceptionnelles et conformément à l'Annexe I, partie II de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée, le demandeur est soumis au respect de certaines obligations spécifiques suivantes :

- « *Le demandeur doit mener un programme d'études précis dans un délai spécifié dont les résultats serviront de base à une réévaluation du profil bénéfice/risque,*
- *Le médicament ne peut être délivré que sur prescription médicale et ne peut, dans certains cas, être administré que sous surveillance médicale, éventuellement en milieu hospitalier et, dans le cas d'un médicament radio-pharmaceutique, par une personne autorisée,*
- *La notice comme toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin ou professionnel de santé sur le fait que les renseignements disponibles concernant le médicament en question sont encore insuffisants sur certains points précis ».*(15)

Une AMM sous circonstances exceptionnelle est autorisée pour 5 ans, renouvelable. Une demande de renouvellement doit être soumise à l'Agence au plus tard 9 mois avant la date d'expiration de l'AMM. Le processus d'évaluation du PRAC/CHMP peut prendre jusqu'à 120 jours. Le processus décisionnel pour les procédures de renouvellement est de 67 jours. Si un titulaire d'AMM ne soumet pas la demande de renouvellement, l'AMM expirera le dernier jour de sa validité.

Aussi, conformément à l'Article 14, paragraphe 8, du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et à l'Article 22 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée « *le maintien de l'autorisation est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions ».*(34)(15)

Une AMM sous circonstances exceptionnelles est permanente c'est à dire qu'elle ne pourra pas passer en AMM standard.

1.5.3. AMM Conditionnelle

Conformément au Règlement (CE) n° 507/2006 de la commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, il apparaît que :

« Dans le cas de certaines catégories de médicaments, toutefois, afin de répondre aux besoins médicaux non satisfaits des patients et dans l'intérêt de la santé publique, il peut être nécessaire d'accorder des autorisations de mise sur le marché, ci-après dénommées « autorisations de mise sur le marché conditionnelles », qui reposent sur des données moins complètes que celles exigées normalement et qui sont soumises à des obligations spécifiques. Les catégories en question sont les suivantes :

- *les médicaments destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies invalidantes graves ou de maladies potentiellement mortelles,*
- *les médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence en réponse à des menaces pour la santé publique reconnues soit par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) soit par la Communauté conformément à la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 septembre 1998 instaurant un réseau de surveillance épidémiologique et de contrôle des maladies transmissibles dans la Communauté,*
- *les médicaments désignés comme médicaments orphelins conformément au règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins.*

Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle peut être accordée lorsque le comité constate que, bien que des données cliniques complètes concernant la sécurité et l'efficacité du médicament n'aient pas été fournies, toutes les exigences ci-après sont satisfaites :

- a) *le rapport bénéfice/risque du médicament, tel que défini à l'article 1er, point 8 bis), de la directive 2001/83/CE, est positif,*
- b) *il est probable que le demandeur pourra fournir par la suite les données cliniques détaillées,*
- c) *le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits,*
- d) *les bénéfices pour la santé publique découlant de la disponibilité immédiate du médicament concerné sur le marché l'emportent sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore requises.*

Lorsque des autorisations de mise sur le marché conditionnelles sont accordées, elles doivent être limitées aux cas où seule la partie clinique du dossier de demande est moins complète que ce qui est exigé normalement. Des données précliniques ou pharmaceutiques incomplètes ne doivent être acceptées que dans le cas de médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence, en réponse à des menaces pour la santé publique.

Afin de faciliter l'accès aux médicaments pour les patients dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits tout en évitant d'autoriser des médicaments ayant un rapport risque/bénéfice défavorable, il convient de soumettre ces autorisations de mise sur le marché à des obligations spécifiques. Le titulaire doit être tenu de terminer ou d'entamer certaines études visant à confirmer que le rapport bénéfice/risque est positif et à répondre à toute interrogation concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament ».(34)(45)(46)

Le demandeur encourt des pénalités financières en cas d'infractions aux obligations spécifiques ce qui peut mettre fin à l'AMMc. La nature de l'octroi et les délais autorisés pour l'AMMc doivent être rendus publics. Il est important de noter que l'AMMc ne concerne que l'AMM initiale d'un produit.

Comme le rappelle le Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments :

« Les autorisations de mise sur le marché conditionnelles se distinguent des autorisations de mise sur le marché accordées dans des circonstances exceptionnelles conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004. L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle est accordée avant que toutes les données soient disponibles. Elle n'a toutefois pas vocation à rester conditionnelle indéfiniment. Une fois que les données manquantes ont été fournies, il doit être possible de la remplacer par une autorisation de mise sur le marché qui n'est pas conditionnelle, autrement dit qui n'est pas soumise à des obligations spécifiques. À l'inverse, il n'est normalement jamais possible de constituer un dossier complet dans le cas des autorisations de mise sur le marché accordées dans des circonstances exceptionnelles. Il convient également de préciser que les demandes d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle peuvent faire l'objet d'une procédure d'évaluation accélérée conformément à l'article 14, paragraphe 9, du règlement (CE) n° 726/2004. Étant donné que les dispositions

du règlement (CE) n° 726/2004 s'appliquent aux autorisations de mise sur le marché conditionnelles sauf dispositions contraires du présent règlement, la procédure d'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle est la procédure normale définie dans le règlement (CE) n°726/2004.

Conformément au règlement (CE) n° 726/2004, les autorisations de mise sur le marché conditionnelles auront une durée de validité d'un an renouvelable. Le délai pour l'introduction d'une demande de renouvellement doit être de six mois avant l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché et l'avis de l'Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée «l'Agence») sur la demande devra être adopté dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de celle-ci. Afin d'assurer que les médicaments ne sont pas retirés du marché sauf pour des raisons de santé publique, pour autant que la demande de renouvellement soit introduite dans les délais, l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle doit être valable jusqu'à ce que la Commission prenne une décision fondée sur la procédure d'évaluation de la demande de renouvellement.

Il convient de fournir aux patients et aux professionnels de santé des informations claires sur la nature conditionnelle de ces autorisations. Cette information doit donc figurer expressément dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice du médicament concerné. Il importe qu'une pharmacovigilance renforcée soit instituée pour les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle et la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004 fournissent déjà des moyens adéquats à cet effet. Cependant, il convient d'adapter le calendrier de présentation des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité de manière à tenir compte du renouvellement annuel des autorisations de mise sur le marché conditionnelles ».(34)(45)

Le renouvellement de l'AMMc est soumis à une réévaluation du rapport bénéfice/risque favorable, ainsi qu'au renouvellement des obligations spécifiques. Le titulaire de l'AMM doit soumettre une vue d'ensemble des données soumises depuis l'octroi de l'AMMc et les résultats de l'évaluation, des données d'obligation spécifique et/ou données PSUR lorsqu'elles sont dues au renouvellement. Un rapport intermédiaire sur l'état des obligations spécifiques (comme par exemple les remontées d'évènements indésirables, la conduite de l'étude et conformité) doit également être fourni. Le processus d'évaluation du CHMP peut prendre jusqu'à 90 jours. Le processus décisionnel (y compris la consultation du comité permanent) pour les procédures de renouvellement est de 67 jours. En outre, étant donné que la qualité de la demande de renouvellement annuel sera essentielle pour garantir un démarrage et une finalisation rapide de

cette procédure, un dialogue préalable à la soumission entre le titulaire de l'AMM et l'EMA peut être envisagé, environ 9 mois avant l'expiration de l'AMM.

Une fois que toutes les obligations spécifiques sont remplies, l'AMM conditionnelle peut se convertir en AMM standard dite « pleine et entière ».

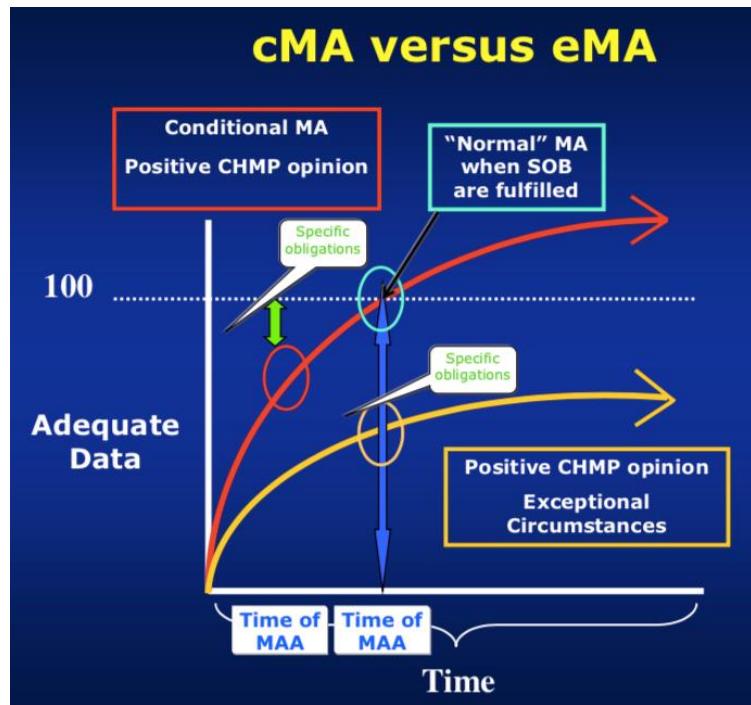


Figure 13 : Différence entre l'AMM conditionnelle et l'AMM sous circonstances exceptionnelles au cours du temps (5)

2. Le rôle des organes décisionnels

L'AMM de médicaments par l'intermédiaire de la procédure centralisée fait intervenir différents organes décisionnels. Il y a les organes décisionnels européen (2.1) et nationaux (2.2) qui ont chacun un rôle bien précis.

2.1. Organes décisionnels Européens

2.1.1. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

Crée le 1er janvier 1995 à Londres, l'EMA est aujourd'hui établie à Amsterdam. L'EMA est une Agence décentralisée de l'UE et ne fait pas partie de la CE. Après évaluation d'un dossier

d'AMM, elle adopte des opinions sur la base de critères scientifiques et les transmet à la CE, son autorité de tutelle.

Les missions de l'EMA sont de favoriser l'excellence scientifique dans l'évaluation et la surveillance des médicaments, au bénéfice de la santé publique et animale au sein de l'UE.

L'EMA a diverses responsabilités comme :

- évaluer les demandes d'AMM soumises par les laboratoires pharmaceutiques pour certains types de produits ;
- coordonner les inspections dans le cadre de l'évaluation des demandes AMM ;
- coordonner la pharmacovigilance au niveau européen ;
- fournir des avis scientifiques sur le développement de médicaments ;
- évaluer les demandes de désignation orpheline dans l'UE ;
- évaluer les PIP ;
- fournir une information indépendante sur l'évaluation des médicaments aux patients et aux professionnels de santé ;
- publier des lignes directives, guidelines en anglais, concernant les prérequis de qualité, sécurité et efficacité.

En revanche, « *le mandat de l'Agence n'englobe pas tous les aspects de la réglementation relative aux médicaments dans l'UE. L'EMA n'est pas compétente pour :*

- *évaluer la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché de tous les médicaments dans l'UE [...] ;*
- *évaluer les demandes d'autorisation d'essais cliniques [...] ;*
- *évaluer les dispositifs médicaux. Les dispositifs médicaux sont régulés par les autorités nationales compétentes en Europe. L'EMA participe à l'évaluation de certaines catégories de dispositifs médicaux [...] ;*
- *mener des recherches ou développer des médicaments [...] ;*
- *prendre des décisions concernant le prix ou la disponibilité des médicaments. Les décisions relatives au prix et au remboursement sont prises au niveau de chaque État membre, compte tenu du rôle et de l'utilisation potentiels du médicament dans le cadre du système national de santé du pays considéré [...] ;*
- *contrôler la publicité relative aux médicaments. Le contrôle de la publicité relative aux médicaments en vente libre dans l'UE est principalement effectué sur la base de*

l'autorégulation par les organisations du secteur, soutenue par la mission statutaire des autorités nationales de régulation des États membres ;

- *contrôler ou obtenir des informations relatives aux brevets pharmaceutiques. Les brevets ayant effet dans la plupart des pays européens peuvent être obtenus soit à l'échelle nationale, auprès des offices nationaux des brevets, soit à travers un processus centralisé auprès de l'Office européen des brevets ;*
- *élaborer des lignes directrices relatives aux traitements. Les gouvernements nationaux ou les autorités sanitaires des différents États membres de l'UE élaborent des lignes directrices relatives aux décisions en matière de diagnostic, de gestion et de traitement dans des domaines spécifiques des soins de santé [...] ;*
- *dispenser des conseils médicaux [...] ;*
- *élaborer des lois concernant les médicaments. La Commission européenne élabore la législation de l'Union européenne sur les médicaments, qui est ensuite adoptée par le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne. La Commission européenne définit également les politiques de l'UE concernant les médicaments à usage humain ou vétérinaire et la santé publique [...] ;*
- *délivrer des autorisations de mise sur le marché. La décision légale d'octroyer, de suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché d'un médicament relève du mandat de la Commission européenne pour les produits autorisés selon la procédure centralisée, et des autorités nationales compétentes des États membres de l'UE pour les produits autorisés selon la procédure nationale ».(47)*

Pour atteindre ces objectifs, l'EMA utilise un large éventail de mécanismes réglementaires, qui sont constamment revus et améliorés. Les comités scientifiques dont dispose l'EMA fournissent des recommandations indépendantes sur les médicaments à usage humain et vétérinaire, basées sur une évaluation scientifique complète des données. L'Agence est chargée de coordonner les ressources scientifiques existantes mises à sa disposition par les États membres en vue de l'évaluation, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments.

L'EMA est composé de 7 groupes de travail ou comités scientifiques comme on peut le voir sur la figure ci-dessous :

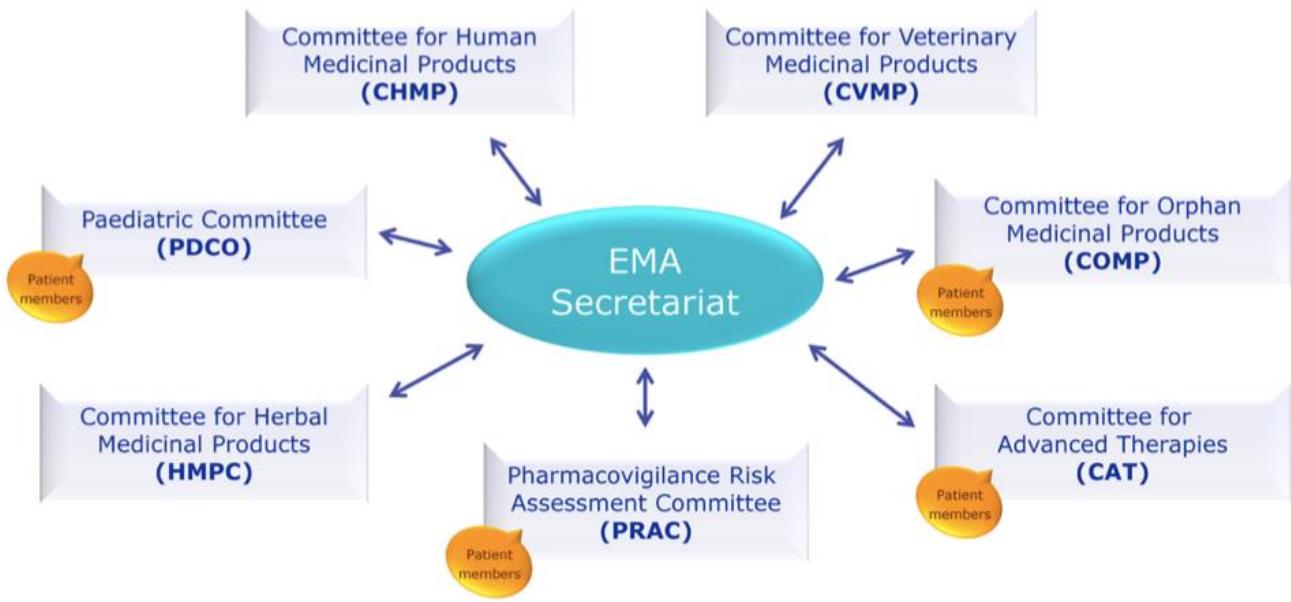


Figure 14 : Les comités scientifiques de l’EMA (5)

Ces groupes de travail ou comités scientifiques peuvent intervenir à différentes étapes lors des phases de pré-soumission et d'évaluation du dossier d'AMM, mais aussi après la commercialisation du médicament comme on peut le voir sur la figure 15 :

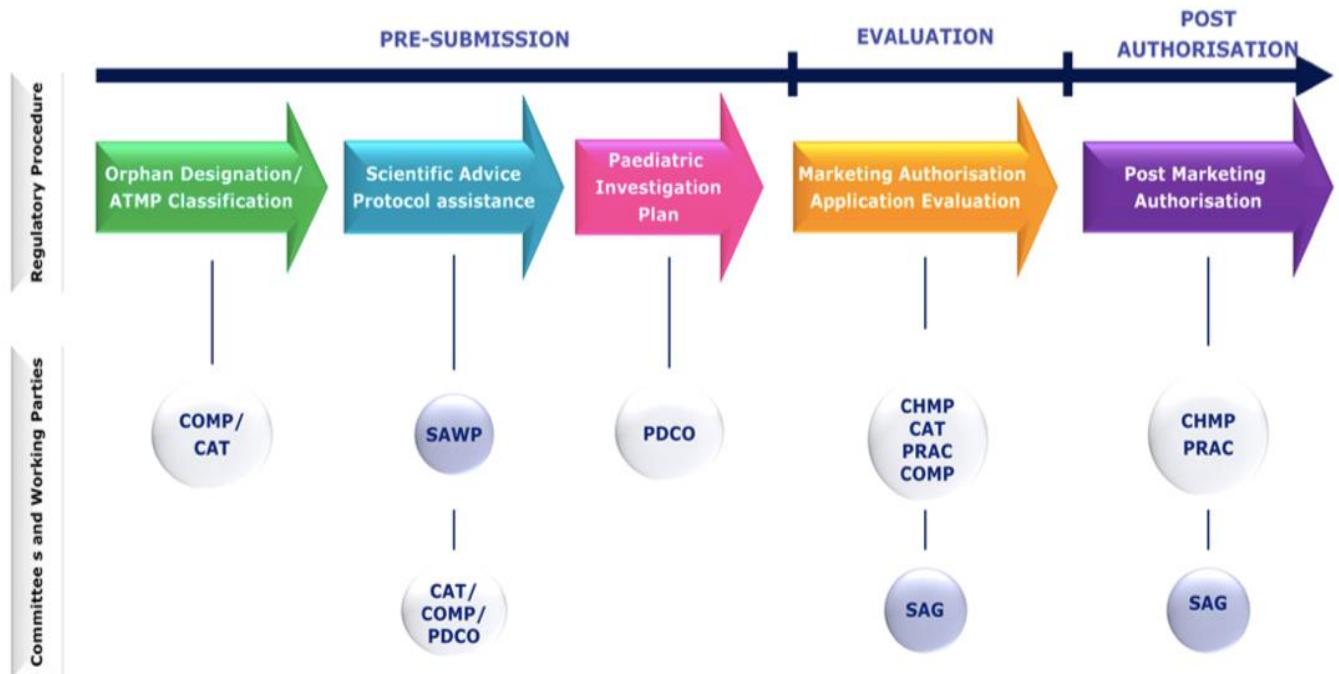


Figure 15 : Intervention des groupes de l’EMA au cours d’une procédure centralisée en pré et post-AMM (47)

Au cours de la procédure centralisée, l'EMA va nommer un pays rapporteur, co-rapporteur et peer reviewer pour l'évaluation du dossier de demande d'AMM. Depuis 2015 il est possible de partager l'évaluation des dossiers entre plusieurs pays et de demander à d'autres pays de prendre en charge une partie des dossiers.

Aujourd'hui, le rôle de l'EMA est renforcé autour de la préparation et la gestion des crises en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux. L'Agence veille à atténuer et surveiller les pénuries de médicaments et de dispositifs médicaux lors d'événements majeurs ou d'urgences de santé publique et faciliter l'approbation plus rapide des médicaments susceptibles de traiter ou de prévenir une maladie provoquant une crise de santé publique.(47)(48)

2.1.1.1. Le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP)

Le CHMP est un des comités scientifiques le plus important au cours d'une procédure centralisée. Il est composé d'un membre pour chacun des 27 États membres de l'UE, d'un membre de la Norvège, d'un membre de l'Islande. Depuis le Brexit, le Royaume-Uni ne fait désormais plus partie de ces instances. Il y a également 5 membres supplémentaires cooptés et un suppléant pour chacun des États membres et des 5 membres cooptés.

Le CHMP établit un certain nombre de groupes de travail au début de chaque mandat de 3 ans. Ces groupes de travail sont spécialisés dans un domaine scientifique particulier et sont composés de membres sélectionnés sur la liste d'experts européens tenue par l'EMA. Le CHMP consulte ses groupes de travail sur les questions scientifiques relatives à leur domaine d'expertise particulier et leur délègue certaines tâches liées à l'évaluation scientifique des demandes d'AMM.

Le CHMP est composé de différents groupes de travail comme illustré sur la figure 16.

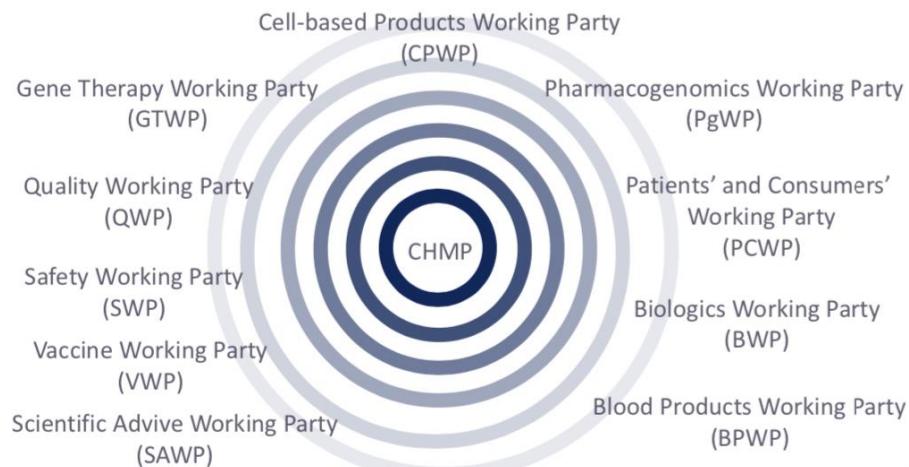


Figure 16 : Groupes de travail du CHMP (5)

Lorsqu'un travail de nature temporaire ou ad hoc est nécessaire, le CHMP peut créer un groupe de travail temporaire pour le mener à bien.

Les réunions du CHMP ont lieu tous les mois à l'EMA. Lors de l'évaluation d'un dossier d'AMM, le CHMP choisit parmi ses membres, un rapporteur et un co-rapporteur qui seront chargés d'évaluer et de présenter un rapport d'évaluation sur ce dossier aux autres États membres. Le CHMP a pour rôle de formuler l'avis de l'EMA en ce qui concerne la recevabilité des dossiers de demande d'AMM déposés par le biais de la procédure centralisée, l'autorisation, la modification, la suspension et le retrait d'une AMM d'un médicament à usage humain. Comme vu en **Partie II.2.1.1**, le rapporteur et le co-rapporteur ont la possibilité de former des équipes d'évaluation multinationales ou multinational team en anglais. Ceci est possible uniquement pour les demandes d'AMM initiales et l'EMA doit être informée avant le démarrage de la procédure. Dans le cadre d'évaluations multinationales, le rapporteur et le co-rapporteur jouent leurs rôles, intègrent les contributions des autres pays et les redevances sont réparties en fonction de la contribution des différentes équipes d'évaluation.

Les évaluations du CHMP sont fondées sur une évaluation scientifique complète des données pour déterminer si le médicament ou vaccin répond aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité requises et s'il présente *in fine* un rapport bénéfice/risque positif. Ainsi, le CHMP émet un avis positif ou négatif concernant la demande d'AMM et le transmet à la CE qui prendra la décision administrative d'octroyer ou non l'AMM.

2.1.2. La Commission Européenne (CE)

La CE joue un rôle important dans la réglementation des médicaments au sein de l'UE. Elle est l'organe décisionnaire au sein de l'UE concernant l'autorisation des dossiers de demande d'AMM déposés en procédure centralisée. Elle prend des décisions juridiques contraignantes sur la base des recommandations et de l'évaluation scientifique réalisée par l'EMA.

A l'issue d'une demande d'AMM en procédure centralisée, en cas d'avis positif du CHMP et de la décision d'octroi de l'AMM par la CE, le demandeur se verra délivrer une AMM unique valable dans tous les États membres de l'UE ainsi que dans les pays de l'EEE à savoir l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège sous un nom de marque unique, un RCP, une annexe II, une notice et un étiquetage unique. On constatera certaines différences et spécificités nationales concernant l'étiquetage notamment au niveau du statut légal (conditions de prescription et de délivrance (CPD) nationales), des pictogrammes ajoutés sur le conditionnement secondaire (info-tri médicament par exemple), du prix, du remboursement, du CIP et sont contenus dans la Blue Box.

Les décisions de la CE sont publiées sur le « *Community Register of medicinal products for human use* » dans les 67 jours suivant la réception de l'avis du CHMP.(42)

Ainsi, le CE octroie, refuse, modifie ou suspend les AMM des médicaments relevant de la procédure centralisée. Elle précise dans ses annexes les conditions ou les restrictions concernant la délivrance et l'utilisation, y compris les sous-catégories suivantes : médicament soumis à prescription médicale ; médicament soumis à prescription spéciale et/ou restreinte ; médicament non soumis à prescription médicale. Toute restriction prévue en matière de fourniture et d'utilisation, reflétée dans la section 4.2 du RCP du produit sera traduite dans le statut juridique de l'annexe II d'AMM.

« *La Commission Européenne peut également prendre des mesures à l'échelle de l'Union si un problème de sécurité a été constaté pour un produit autorisé au niveau national et si elle juge nécessaire de prendre des mesures réglementaires harmonisées dans tous les États membres sur la base de l'évaluation réalisée par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA* ». (28)

La CE élabore aussi la législation européenne relative aux médicaments qui sera ensuite adoptée par le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne.

2.2. Organes décisionnels en France

2.2.1. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)

La création de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) fait suite à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Elle s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) créée en 1999 qui faisait suite à la loi du 1^{er} juillet 1998 relative à la veille sanitaire et la surveillance des produits destinés à l'homme, dont elle a repris les missions avec de nouvelles responsabilités. L'Afssaps s'était elle aussi substituée à l'Agence du médicament (1993-1999) créée suite à la loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.

L'ANSM est un établissement public à caractère administratif financé par l'État et placé sous la tutelle du Ministère chargé de la santé. Elle prend des décisions au nom de l'État dans le domaine de la régulation sanitaire des produits de santé.

La figure ci-dessous nous permet de comprendre l'organisation du système de santé en France et la place de l'ANSM au sein de ce dernier.

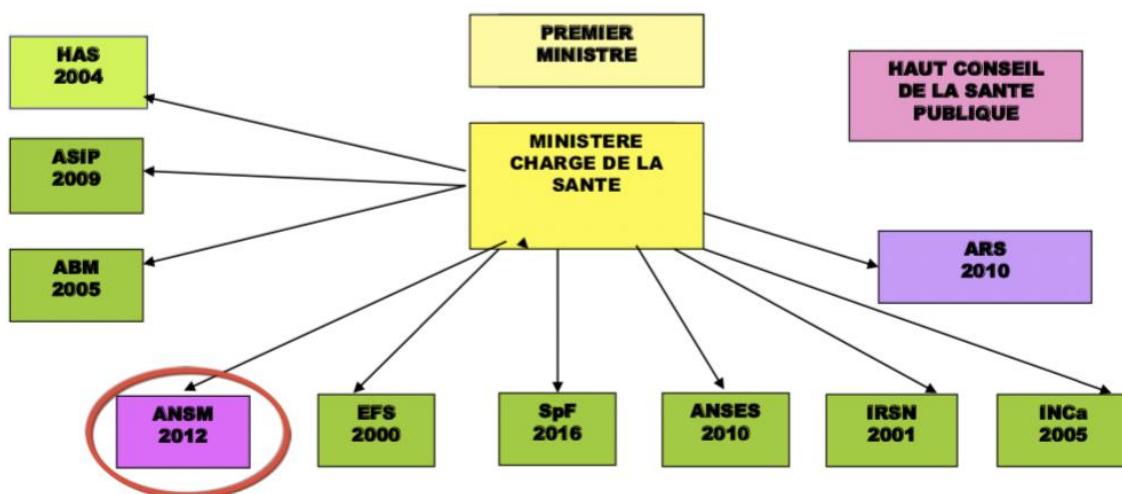


Figure 17 : L'ANSM au sein du système de santé français (5)

Le champ de compétences de l'ANSM concerne les éléments suivants (49) :

Médicaments :

- tous les médicaments (avant et après AMM) et matières premières
- médicaments dérivés du sang
- stupéfiants et psychotropes
- vaccins
- produits homéopathiques, à base de plantes et de préparations
- préparations magistrales et hospitalières

Produits biologiques :

- organes, tissus, cellules utilisées à des fins thérapeutiques
- produits de thérapie cellulaire et génique
- produits sanguins labiles
- produits thérapeutiques annexes
- micro-organismes et toxines

Dispositifs médicaux :

- thérapeutiques, de diagnostic, des plateaux techniques, logiciels médicaux

Produits cosmétiques et de tatouage

L'ANSM a diverses missions comme celles de permettre l'accès aux produits innovants. C'est un acteur majeur dans le cadre de la sécurité sanitaire, de l'information, de la communication. Elle participe à des missions de contrôle et d'inspection dans le domaine de la santé.(50)

L'ANSM est membre du réseau réglementaire européen des Agences sanitaires (HMA – Heads of Medicines Agencies) et coopère avec l'EMA et la CE. Elle est représentée aux comités de l'EMA comme au CHMP, CAT, PRAC, COMP, PDCO, HMPC, CMDh et peut être nommée rapporteur ou co-rapporteur lors de l'évaluation des dossiers de demande d'AMM.

Aussi, au cours de la procédure centralisée, l'ANSM intervient en collaboration avec le demandeur lors des processus de traduction des annexes et lors de l'implémentation des mentions spécifiques contenues dans la Blue Box.

2.2.2. La HAS, le CEPS et l'UNCAM

Après octroi de l'AMM, le demandeur doit obtenir le prix, le remboursement et l'inscription de son médicament sur les listes. Ceci relève de la dimension nationale des États membres où le médicament bénéficie d'une AMM. On notera que différents acteurs interviennent. En France on a la Haute Autorité de Santé (HAS), le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

Partie III. État des lieux de la procédure centralisée en Europe en période de pandémie liée à la COVID-19 et étude de cas d'une demande d'AMM d'un vaccin contre le virus SARS-CoV-2

Le 31 décembre 2019, l'OMS a été alertée sur l'apparition de plusieurs cas de pneumonie de cause inconnue dans la ville de Wuhan située en Chine.

Le 7 janvier 2020, les autorités chinoises déclarent avoir identifié que ces cas étaient provoqués par un nouveau coronavirus nommé SARS-CoV-2 qui apparaît comme une nouvelle souche non encore identifiée chez l'Homme. Les coronavirus forment une grande famille de virus à l'origine de symptômes allant du simple rhume à des affections plus graves voire mortelles. La maladie provoquée par ce coronavirus a été nommée COVID-19 par l'OMS. L'origine du nom COVID vient de la racine coronavirus pour « CO », virus pour « VI », maladie ou disease en anglais pour « D » et « 19 » car identifié en 2019.

Le 30 janvier 2020, le Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, directeur général de l'OMS, a déclaré que l'épidémie liée à ce nouveau coronavirus était considérée comme une Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI) qui constitue le plus haut niveau d'alerte de l'OMS. Conformément au CSP, « *une urgence de santé publique de portée internationale s'entend d'un événement extraordinaire dont il est déterminé, comme prévu dans le présent Règlement : i) Qu'il constitue un risque pour la santé publique dans d'autres Etats en raison du risque de propagation internationale de maladies ; et ii) Qu'il peut requérir une action internationale coordonnée* ». (51)

Le 11 mars 2020, face à l'augmentation rapide du nombre de cas d'infection lié au COVID-19 en dehors de la Chine, l'OMS annonce que l'épidémie pouvait être qualifiée de pandémie. Les pays du monde entier ont donc renforcé leurs capacités de surveillance de l'épidémie afin de pouvoir diagnostiquer rapidement les nouveaux cas de COVID-19. (51) La recherche et le développement de médicaments contre le SARS-CoV-2 ont dû s'intensifier dans l'objectif de trouver des médicaments ou vaccin pour prévenir toutes infections graves et protéger les citoyens du monde entier. (52)

Dans cette partie, nous allons tout d'abord réaliser un état des lieux de la procédure centralisée au cours des 3 dernières années impactées par la crise sanitaire liée à la COVID-19 (1), ensuite nous verrons comment l'EMA a adapté ses stratégies d'évaluation (2) et d'autorisation des demandes d'AMM de vaccin contre le SARS-CoV-2 (3). Pour illustrer ces adaptations réglementaires en procédure centralisée, nous étudierons le cas du vaccin Spikevax® du laboratoire Moderna qui a été autorisé en Europe.

1. État des lieux de la procédure centralisée en Europe entre 2019 et 2021

Dans cette partie, nous allons étudier la demande croissance de dossiers de demande d'AMM soumis par l'intermédiaire de la procédure centralisée au cours des années 2019 (1.1), 2020 (1.2) et 2021 (1.3).

1.1. Place de la procédure centralisée en Europe en 2019

En 2019, l'EMA a recommandé 66 médicaments en vue de l'obtention d'une AMM délivrée par la CE. Parmi ceux-ci, 30 comportaient une nouvelle substance active qui n'avait jamais été autorisée dans l'UE auparavant.(53)

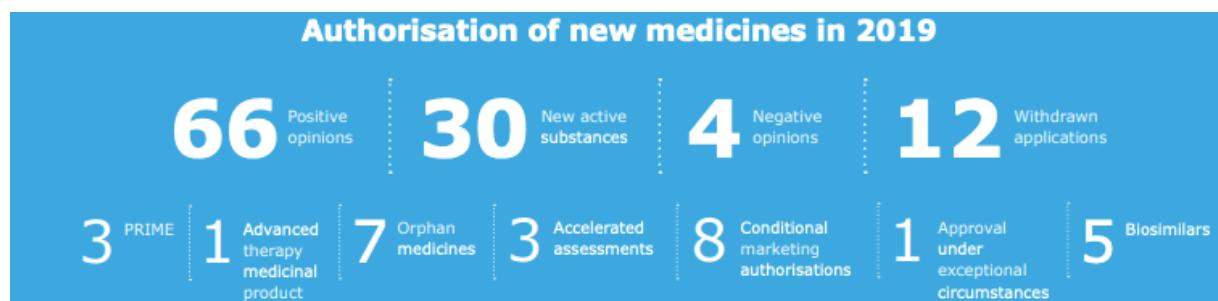


Figure 18 : Autorisation de médicaments en procédure centralisée en 2019 (53)

1.2. Place de la procédure centralisée en Europe en 2020

En 2020, l'EMA a recommandé 97 médicaments en vue de l'obtention d'une AMM délivrée par la CE. Parmi ceux-ci, 39 avaient une nouvelle substance active qui n'avait jamais été

autorisée dans l'UE auparavant. On notera qu'en 2020, l'EMA a recommandé le premier un vaccin contre la COVID-19 : Comirnaty® (laboratoire Pfizer & BioNTech).(54)

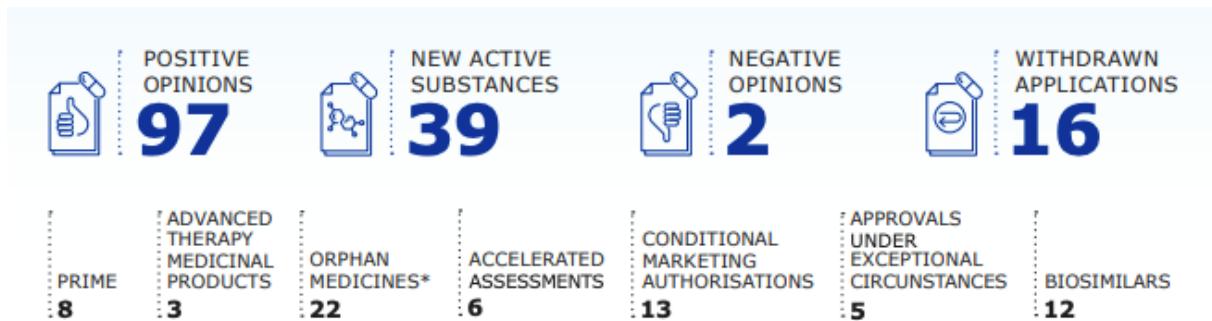


Figure 19 : Autorisation de médicaments en procédure centralisée en 2020 (54)

1.3. Place de la procédure centralisée en Europe en 2021

En 2021, l'EMA a recommandé 92 médicaments en vue de l'obtention d'une AMM délivrée par la CE. Parmi ceux-ci, 54 avaient une nouvelle substance active qui n'avait jamais été autorisée dans l'UE auparavant. Cela représente une augmentation de 35 % par rapport aux 39 médicaments avec une nouvelle substance active qui ont été autorisés en 2020.

La COVID-19 a été une priorité clé pour l'EMA en 2021 car l'Agence a notamment recommandé 4 vaccins contre la COVID-19 à savoir :

- COVID-19 Vaccine Janssen (laboratoire Janssen)
- Spikevax® (laboratoire Moderna)
- Vaxzevria® (laboratoire AstraZeneca)
- Nuvaxovid® (laboratoire Novavax)

En 2021, de nombreux efforts ont été consacrés à l'augmentation de la capacité de fabrication et de l'approvisionnement en vaccins contre le SARS-CoV-2. Tout au long de l'année, l'EMA a approuvé 33 nouveaux sites de fabrication pour ces vaccins ce qui a conduit à une augmentation substantielle de la capacité de fabrication et de l'approvisionnement en vaccins.(55)



Figure 20 : Autorisation de médicaments en procédure centralisée en 2021 (55)

On remarque qu'entre 2019 et 2021, une nette croissance de demande d'AMM en oncologie ressort des études et nous voyons apparaître à partir de 2020 les demandes d'AMM de médicaments et de vaccins contre la COVID-19.

On notera aussi que le nombre d'AMMc est en croissance depuis 2019 car il s'établit en 2021 à 13 AMMc délivrées contre 8 en 2019.

2. Contexte de la demande d'AMM du vaccin Spikevax®

La maladie liée à la COVID-19 a été qualifiée de pandémie en 2020 (2.1). Pour faire face à ces situations d'urgence, l'EMA dispose d'un plan d'action dédié aux menaces sanitaires émergentes. Nous étudierons son application dans le cadre de la pandémie du SARS-CoV-2 (2.2).

2.1. Menace sanitaire émergente

2.1.1. Urgence sanitaire liée à la COVID-19

En Europe, l'urgence sanitaire liée à la COVID-19 a constraint l'EMA à activer son plan d'urgence sanitaire que nous allons détailler ci-après, en vue d'accélérer le développement et l'autorisation de médicaments et vaccins contre le virus du SARS-CoV-2.

Face à cette situation d'urgence sanitaire, le laboratoire Moderna a décidé de développer un vaccin contre le virus du SARS-CoV-2. Le laboratoire Moderna est une société de biotechnologies américaine, fondée en 2010 et basée à Cambridge dans l'État du Massachusetts qui vise à développer des « thérapies protéïniques » fondées sur la technologie dite de l'Acide ribonucléique messager (ARNm).(56)

En janvier 2020, le laboratoire Moderna, s'est associé au National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), ou institut national des allergies et des maladies infectieuses en français, pour développer un vaccin contre le SARS-CoV-2. Le 11 janvier 2020, les autorités chinoises communiquent la séquence génétique des protéines du coronavirus. Le 13 janvier 2020, l'équipe de recherche de Moderna associée à l'American Institute for Health Research (NIH), ou institut américain de recherche pour la santé en français, finalise la séquence de son vaccin contre la COVID-19 : ARNm-1273. Le 16 mars 2020, les premiers patients sont inclus dans la phase I des essais cliniques.(57)

2.2. Plan de l'EMA pour les menaces sanitaires émergentes

2.2.1. Crédit du plan pour les menaces sanitaires émergentes

Le plan pour les menaces sanitaires émergentes publié en 2018 est fondé sur le plan de pandémie de l'EMA, lui-même publié en 2006, ainsi que sur l'expérience de la pandémie de grippe H1N1 de 2009. Il a été redéfini afin d'être applicable à divers risques aigus, conformément à la législation européenne et suite à l'expérience acquise dans des situations d'urgence telles que l'épidémie Ebola en Afrique occidentale en 2014-2016.(58)

Au niveau de l'UE, la décision n° 1082/2013/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 octobre 2013 relative aux menaces transfrontalières graves sur la santé et abrogeant la décision n° 2119/98/CE fournit le cadre permettant de coordonner la planification de la préparation et de l'intervention afin de renforcer les capacités en matière de surveillance, d'alerte précoce, d'évaluation et de réponse aux urgences sanitaires.(59) L'expression « menace sanitaire émergente » fait référence à une « menace sanitaire transfrontalière » et désigne un danger de nature biologique, chimique, environnementale ou inconnue, susceptible de se propager au-delà des frontières nationales des États membres et qui peut entraîner un risque potentiellement grave pour la santé publique nécessitant une action coordonnée au niveau de l'Union afin

d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine. Les USPPI sont également incluses en tant que menaces transfrontalières graves pour la santé par la législation de l'UE.

L'objectif du plan de l'EMA est de fournir une orientation générale interne sur ses activités en cas de menace sanitaire. Ce plan est rédigé sur la base de l'expérience recueillie à partir de ce qui peut être considéré comme la cause la plus probable d'une menace sanitaire émergente et intègre tous les systèmes/processus existants qui pourraient être utilisés pendant une telle crise. Le plan de lutte contre les menaces sanitaires n'est pas destiné à être déclenché pour des problèmes liés aux produits, qui doivent être traités par le plan de gestion des incidents de l'UE.

2.2.2. Actions de l'EMA face aux menaces sanitaires émergentes

Dans le cadre de ses activités de préparation de routine et afin de s'assurer qu'elle sera prête pour faire face à une menace sanitaire émergente, l'EMA entreprend les actions suivantes :

- « *Des interactions régulières avec les experts en vaccins/antimicrobiens et le réseau de réglementation par le biais de groupes de travail du CHMP et du CMD(h) ;*
- *Activités relatives aux produits en développement, telles que les conseils scientifiques ou la désignation orpheline de contre-mesures médicales ;*
- *Des interactions régulières avec la CE, le Comité de sécurité sanitaire (CSS, un groupe consultatif sur la sécurité sanitaire au niveau européen), le Comité de l'environnement et de la santé (CEES), le Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ;*
- *Une interaction régulière avec les États membres de l'UE par le biais du système d'alerte précoce et de réaction mis en place par la CE ». (58)*

2.2.3. Niveaux d'activation du plan pour les menaces sanitaires émergentes

Comme décrit sur la figure ci-dessous, il existe 4 niveaux d'activation du plan de menace sanitaire qui se traduiront par un niveau d'implication différent de l'EMA. Le niveau 1 est le niveau d'activation le plus faible et le niveau 4 le plus important. Le niveau d'activation du plan sera décidé par le directeur exécutif de l'EMA ou le directeur exécutif adjoint en fonction de l'urgence perçue de la situation, en consultation avec l'équipe du domaine thérapeutique

concerné. Le directeur exécutif ou le directeur exécutif adjoint activera les niveaux 2 à 4 du plan de menace sanitaire dans les situations suivantes :

- Détermination d'une USPPI, ou Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) en anglais, par l'OMS ou la CE, conformément à l'Article 12 de la décision 1082/2013/UE ;
- Déclaration d'une pandémie par l'OMS ou la CE pendant la période de propagation de la grippe humaine causée par un nouveau sous-type. Cela entraînera automatiquement une crise de niveau 4 du plan de menace sanitaire de l'EMA.(59)

On notera que suite à l'annonce de l'OMS en date du 30 janvier 2020 considérant le nouveau coronavirus comme une USPPI, l'EMA a déclenché le niveau 4 du plan de menace sanitaire le 4 février 2020.(59)(60)

À la suite de cela, de nombreuses restrictions visant à lutter contre cette pandémie ont été mises en place dans le monde et notamment en France. Conformément à l'Article L3131-15 du CSP, « *Dans les circonscriptions territoriales où l'état d'urgence sanitaire est déclaré, le Premier ministre peut, par décret réglementaire pris sur le rapport du ministre chargé de la santé, aux seules fins de garantir la santé publique [...]prendre toute mesure permettant la mise à la disposition des patients de médicaments appropriés pour l'éradication de la catastrophe sanitaire* ».(62)

Emergency level	Teams involved*	Staff/Experts	Activities
Health Threat			
Level 1 (outbreaks reported)	Scientific Lead Ad hoc EMA Task Force (ETF)	Head of therapeutic area office CHMP chair plus relevant CHMP/WPs experts	Activities are scientific & product-related, SL takes the lead, Responsive Team informed
Level 2 <i>PHEIC declared</i>	Responsive team ETF	SL, CCO, Head of Office of Media and Public Relations, Head of EMA International Operational staff as needed Chairs of CHMP/PRAC/PDCO/WPs plus other relevant experts	Activities are as for level 1 plus media alerts and increased liaison with other (non)EU Institutions
Level 3 <i>PHEIC declared</i> (Higher impact on the EU public health and comms)	Strategic team Responsive team ETF plus SAGs	ED/DED as above, additional staff involved for support operational staff as needed Chairs of CHMP/PRAC/PDCO/WPs plus other relevant experts SAGs experts	Activities are as for level 2 but more intense with ongoing procedures for medicinal products
Crisis			
Level 4 <i>PHEIC or Pandemic declared</i> (Public health in the EU severely impacted)	Strategic and Responsive teams BCP activated ETF plus SAGs	All of the above plus additional support staff and reallocation of additional resources as needed chairs of CHMP/PRAC/PDCO/WPs plus (co)-Rapporteurs and assessors SAG experts	Activities may involve a significant number of staff Potential need to authorise medicines fast

Figure 21 : Les différents niveaux d'activation du plan de menace sanitaire et scénarios associés (58)

En fonction de la menace sanitaire, les comités scientifiques de l'EMA et le réseau d'experts de l'UE sont informés et une Task Force de l'EMA (ETF appelée aussi COVID-ETF dans le cadre de la COVID-19) est mise en place. Dans le cadre de la lutte contre le SARS-CoV-2, l'ETF et les comités de l'EMA discutent des plans de développement des produits et des actions réglementaires des dossiers de demande d'AMM des médicaments et vaccins contre le SARS-CoV-2.(58)(61)

Le plan prévoit que des groupes d'experts spécifiques, tels que la Task Force de l'EMA et les Groupes de conseil scientifique ou Scientific Advisor Group (SAG) en anglais soient convoqués pour assister le CHMP, le PRAC et le PDCO ou pour prendre part aux discussions scientifiques préliminaires et aux examens de produits, selon les besoins.

Au début de chaque menace sanitaire, il n'est pas nécessaire d'impliquer l'ensemble de l'ETF. Un sous-groupe ad hoc de l'ETF doit donc être défini en fonction du besoin réel (l'ETF ad hoc).

Au niveau 1 de l'urgence, les interactions initiales avec les promoteurs se déroulent dans un cadre informel, c'est-à-dire lors de téléconférences avec l'ETF ad hoc. Dans les autres cas d'urgence et à mesure que les produits approchent les phases de développement clinique, des procédures formelles de conseil scientifique devront être mises en œuvre par l'ETF. En cas de nécessité de fournir des réponses rapides, la procédure d'Avis scientifique rapide sera utilisée.(58) Nous développerons ce point en **Partie III.3.1.1**.

En ce qui concerne la crise sanitaire liée à la COVID-19, la COVID-ETF sous la direction du CHMP, travaille en collaboration avec d'autres comités scientifiques de l'EMA comme le CMDh, les autorités compétentes nationales, le groupe de facilitation et de coordination des essais cliniques ou Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG) en anglais et la CE. La COVID-ETF a différentes responsabilités :

- « *Examiner les données scientifiques disponibles sur les médicaments COVID-19 et identifier les candidats prometteurs, notamment en demandant des données aux développeurs et en engageant avec eux des discussions préliminaires* ;
- *Examiner les protocoles et fournir des commentaires sur les plans de développement aux fabricants qui développent des médicaments COVID-19, lorsque des conseils scientifiques rapides et formels ne sont pas possibles* ;

- *Fournir un soutien scientifique en collaboration avec le CTFG pour faciliter les essais cliniques menés dans l'Union européenne pour les médicaments candidats les plus prometteurs pour COVID19 ;*
- *Contribuer aux procédures formelles d'avis scientifique rapide ou standard en tant que conseiller du Scientific Advice Working Party (SAWP)/CHMP ;*
- *Contribuer aux évaluations liées aux produits en agissant en tant que pair examinateur et en tant que forum de discussion sur l'évaluation des données mobiles ;*
- *Contribuer aux activités du comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) sur les questions émergentes de pharmacovigilance liées à COVID-19 ;*
- *Fournir une contribution scientifique aux comités/groupes de travail (WP)/CMDh de l'EMA et à d'autres groupes selon les besoins ;*
- *Préparer des positions scientifiques spécifiques et contribuer aux communications publiques, le cas échéant (sans être responsable de la rédaction des documents) ;*
- *Interagir avec les parties prenantes et coopérer avec d'autres régulateurs et organismes européens et internationaux pertinents, le cas échéant ». (61)*

3. Adaptation de la procédure centralisée en période de pandémie liée à la COVID-19

En raison de l'urgence portée par cette crise sanitaire, différents mécanismes réglementaires ont été mis en place pour accélérer le développement de vaccins contre la COVID-19. Cela a été appliqué afin de les rendre disponibles le plus rapidement possible tout en préservant les exigences de qualité, de sécurité, d'efficacité et de conclure quant à une balance bénéfice/risque positive pour les produits.

Ces procédures réglementaires accélérées découlent du plan de l'EMA sur les menaces sanitaires émergentes. L'examen souple et rapide des médicaments et vaccins est soutenu par la Task Force de l'EMA (COVID-ETF). Elle travaille en étroite collaboration avec le CHMP pour une coordination optimale et rapide des activités liées au développement, à l'autorisation et au suivi de la sécurité des médicaments et des vaccins développés contre la COVID-19.(63)

Conformément au Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une

Agence européenne des médicaments, la plupart des vaccins contre la COVID-19 entrent dans le champ d'application de la procédure centralisée notamment ceux utilisant des procédés de biotechnologie pour lesquels la procédure centralisée est obligatoire. Le candidat vaccin du laboratoire Moderna (appelé Vaccine Moderna COVID-19 lors du dépôt du dossier d'AMM puis dénommé Spikevax® lors d'une procédure de variation post-AMM) est un vaccin utilisant la technologie de l'ARNm. Il entre dans le champ obligatoire de la procédure centralisée au regard du « *1.1. Médicament de thérapie innovante tel que défini à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007* ». (32)

Pour d'autres types de vaccins tels que ceux composés de virus entiers inactivés ou de virus vivants atténus, l'EMA et le HMA encouragent les industriels à soumettre leurs demandes d'AMM par le biais de la procédure centralisée afin de s'assurer que ces vaccins parviennent à tous les États membres en même temps, sans accès inéquitable dans l'Union. Ceci est rendu possible par l'intermédiaire de l'Article 3.2 du Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné : « *Tout médicament ne figurant pas à l'annexe peut bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché par l'Union, conformément aux dispositions du présent règlement, si :* »

- (a) *le médicament contient une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, n'était pas autorisée dans l'Union ; ou*
- (b) *le demandeur démontre que le médicament constitue une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative ou que l'octroi d'une autorisation conformément au présent règlement est dans l'intérêt des patients ou de la santé animale au niveau de l'Union* ». (34)(65)

Le 18 mai 2020, les premiers résultats de phase I du candidat vaccin contre le SARS-CoV-2 du laboratoire Moderna sont annoncés. Comme vu en **Partie II.1.3**, de nombreuses étapes de pré-soumission sont nécessaires avant de déposer le dossier de demande d'AMM auprès de l'EMA. Le laboratoire Moderna a fait face à différentes adaptations réglementaires de la procédure centralisée pour développer son vaccin et obtenir une AMM dans des délais plus courts qu'à l'accoutumée.

Nous allons voir quelles étapes de pré-soumission ont été adaptées pour le dépôt du dossier d'AMM de Spikevax® (**3.1**) et quelles stratégies réglementaires ont été mises en place pour l'évaluation et l'autorisation du dossier de demande d'AMM de ce vaccin (**3.2**). (45)

3.1. Étapes de pré-soumission et d'évaluation du dossier d'AMM du vaccin Spikevax®

Après ou parallèlement à la confirmation de l'éligibilité à la procédure centralisée, le responsable de produit de l'EMA ou Product Lead (PL) en anglais est désigné. Il prend contact avec le demandeur pour comprendre le calendrier de soumission proposé, y compris la disponibilité des données des études. Ces informations permettront d'estimer le début probable d'une éventuelle évaluation de sorte que le rapporteur et le co-rapporteur aient une certaine visibilité quant à la planification de leurs ressources. Une fois le rapporteur et le co-rapporteur nommés, l'industriel peut demander une réunion préalable à la soumission afin de présenter ses plans de développement et de soumission et de discuter de l'utilisation potentielle de la rolling review.

3.1.1. Demande d'avis scientifique rapide

Pour les produits en cours de développement, aux premiers stades et/ou avant la soumission d'une demande d'AMM, l'un des mécanismes mis en place par l'EMA comprend des conseils scientifiques rapides, grâce auxquels les développeurs peuvent recevoir rapidement des conseils et des orientations sur les meilleures méthodes et conceptions d'études pour générer des données robustes sur l'efficacité d'un médicament ou d'un vaccin, sur sa sécurité, ainsi que sur le processus de fabrication et de contrôle pour établir sa qualité.(64)

Des conseils scientifiques rapides sont fournis à l'appui de la planification de la production de preuves pour les traitements et les vaccins contre la COVID-19. Il s'agit d'une procédure ad hoc qui suit les principes des conseils scientifiques standards, mais avec des adaptations pour faciliter l'accélération.

Les coordinateurs des avis scientifiques sont soit des membres du SAWP, soit des experts supplémentaires des autorités réglementaires de l'UE ou de EEE et sont soutenus par le personnel de l'EMA. Dans des circonstances exceptionnelles, le personnel de l'EMA peut rédiger l'avis pour examen et approbation par la COVID-ETF. Chaque avis est discuté par la COVID-ETF et adopté par le SAWP et le CHMP.

Les normes d'évaluation devant être maintenues, le niveau de rapidité dans la fourniture des avis scientifiques dépendra du nombre et de la complexité des dossiers et de la disponibilité des ressources. Ce processus n'a pas vocation à être applicable à toutes les demandes d'avis scientifiques liées à une menace émergente pour la santé publique et les procédures d'avis scientifiques « standards » continuent d'être utilisées également.(45)

Les principales caractéristiques des avis scientifiques rapides sont les suivantes :

- Il n'y a pas de délais de soumission préétablis pour que les développeurs soumettent leur dossier contrairement aux procédures standard où le demandeur doit envoyer une lettre d'intention de demande d'avis scientifique 30 à 60 jours avant le début de la procédure ;
- Il existe une certaine flexibilité quant au type et à l'étendue du dossier d'information, qui doit être discutée au cas par cas ;
- Le conseil scientifique est gratuit pour les traitements contre la COVID-19 ;
- La durée totale de l'examen, du début jusqu'à la lettre d'avis finale, est réduite à 20 jours en moyenne, par rapport au délai habituel qui peut aller de 40 à 70 jours. Ce résultat est obtenu en accélérant toutes les étapes du processus (circulation du rapport d'évaluation, examen par les pairs, adoption). Outre la procédure d'évaluation formelle, le processus de validation qui la précède est également accéléré.(45)

La portée et les principes généraux des avis scientifiques rapides sont les mêmes que ceux des avis scientifiques standards. Tout avis scientifique ne constitue pas une pré-évaluation des données mais soutient la planification prospective des preuves nécessaires en vue du dépôt du dossier de demande d'AMM.

En ce qui concerne le vaccin Spikevax®, le laboratoire Moderna a demandé un avis scientifique rapide le 8 octobre 2020 à la COVID-ETF portant sur les aspects qualité, non-cliniques et cliniques. Ce dernier a été accordé le 15 octobre 2020.(66)

3.1.2. Soumission du PIP

Pour les produits en cours de développement, aux premiers stades de développement et/ou avant la soumission d'une demande d'AMM, l'un des mécanismes mis en place par l'EMA comprend des accords rapides concernant les demandes d'approbation d'un plan d'investigation

pédiatrique (PIP), de report ou de dérogation pour les traitements et les vaccins contre la COVID-19.

Le comité pédiatrique de l'EMA (PDCO) est responsable de l'évaluation scientifique de ces demandes et le COVID-ETF apporte sa contribution scientifique. Les demandes reçues pour des produits destinés à la prévention ou au traitement de la COVID-19 sont classées par ordre de priorité en fonction de leur besoin d'accélération. Cette demande accélérée tient compte de l'avancement immédiat du développement (par exemple, l'initiation d'essais cliniques dans la population pédiatrique) ou de la soumission prochaine d'un dossier de demande d'AMM.

Les principales caractéristiques du PIP accéléré et des contrôles de conformité accélérés sont les suivantes :

- « *Il n'y a pas de délais de soumission pré-spécifiés pour que les développeurs soumettent leur dossier de soumission ;*
- *Il existe la possibilité d'une documentation scientifique ciblée à fournir par le développeur qui doit être discutée au cas par cas ;*
- *Le temps total d'évaluation d'un PIP (y compris la dérogation ou le report), depuis le début de l'évaluation jusqu'à l'avis adopté par le PDCO, sera réduit à un minimum de 20 jours, alors que le temps d'examen en temps normal peut atteindre 120 jours. Ce résultat est obtenu en accélérant toutes les étapes importantes du processus (validation, préparation du rapport de synthèse, examen par les pairs, discussion en comité, adoption). [...] Après l'avis du PDCO, la décision de l'EMA sera adoptée dans les 2 jours, contre 10 jours habituellement ;*
- *Étant donné que le développement pédiatrique doit être considéré dans une perspective mondiale, il est prévu de discuter du plan avec les régulateurs internationaux pendant l'évaluation. Les promoteurs sont invités à envisager de s'adresser en parallèle à d'autres régulateurs (par exemple, la FDA) pour faciliter cet échange ;*
- *Les délais pour un contrôle de conformité avant une demande d'AMM seront définis en fonction de l'urgence et pourront être réduits à 4 jours si nécessaire. Toutefois, en cas de non-conformité par le promoteur, ces délais pourraient ne pas être respectés. Il est fortement recommandé aux développeurs de se préparer tôt à une telle interaction ».(45)*

Tous ces mécanismes accélérés exigeront des développeurs qu'ils soumettent à l'EMA des dossiers bien préparés.(64)

En ce qui concerne le vaccin Spikevax®, le laboratoire Moderna a déposé la demande de PIP le 1^{er} octobre 2020 en sollicitant un report au titre de l'Article 20 du Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique tel que modifié. Conformément à l'Article 17, et l'Article 21 du Règlement précité, le PDCO a approuvé le PIP le 30 novembre 2020 en accordant un report.(67)

L'octroi d'un report de PIP précise qu'une AMM peut être délivrée avant même que les études pédiatriques aient été réalisées/fournies sous réserve de condition c'est à dire que les études soient terminées. La date d'achèvement du PIP du vaccin Spikevax® est prévue pour décembre 2024.(67)

3.1.3. Évaluation accélérée du dossier d'AMM du vaccin Spikevax®

Selon la législation pharmaceutique de l'UE, le délai standard pour l'évaluation d'un médicament en procédure centralisée est de 210 jours, hors les clock-stop. Toutefois, les demandes d'AMM des produits contre la COVID-19 seront traitées selon une procédure d'évaluation accélérée. L'EMA est prête à appliquer une plus grande flexibilité, lorsqu'il est établi que le raccourcissement de toute autre étape de la procédure pourrait avoir un impact important sur la santé publique dans le cadre de la lutte contre la pandémie de la COVID-19.

Les différentes procédures accélérées sont également disponibles dans le cadre d'extensions d'indications pour des médicaments déjà approuvés, qui sont réutilisés dans la lutte contre le COVID-19.

Ces procédures disponibles visant à accélérer la procédure de mise sur le marché d'un candidat médicament sont les suivantes : la procédure accelerated assessment et la rolling review détaillées dans la **Partie II.1.4**. Il est important de rappeler que pour bénéficier d'une procédure d'évaluation accélérée, il est nécessaire de respecter les conditions d'inclusion à ces procédures et de justifier l'urgence de la demande.

En ce qui concerne le vaccin Spikevax®, une évaluation des données en rolling review, a été mise en place. L'éligibilité à cette procédure a été confirmée par la COVID-ETF le 12 novembre 2020. Cette procédure est utilisée en cas d'urgence de santé publique et permet à l'EMA d'évaluer les données relatives à un produit prometteur au fur et à mesure qu'elles sont

disponibles tandis que dans des circonstances normales toutes les données soutenant une demande d'AMM doivent être soumises au début de la procédure d'évaluation du dossier de demande d'AMM. Cette procédure se déroule sous forme de cycle d'évaluation des données sur une période théorique de 14 jours.

Dans le cadre de la COVID-19, la COVID-ETF sert de forum de discussion sur l'évaluation continue des données. Le laboratoire Moderna a soumis les documents et données nécessaires pour débuter la procédure de rolling review le 16 novembre 2020. Le 2 décembre 2020, le premier rapport d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur a été distribué à tous les membres du CHMP, au peer reviewer et à la COVID-ETF. Le 9 décembre 2020, le rapporteur et le co-rapporteur ont fait circuler les rapports d'évaluation conjoints, mis à jour, à tous les membres du CHMP, le peer reviewer et la COVID-ETF. Le 10 décembre 2020, les discussions en interne de la COVID-ETF ont eu lieu. En ce qui concerne le vaccin Spikevax®, il n'y a eu qu'un cycle d'évaluation, celui-ci a débuté le 16 novembre 2020 et s'est terminé le 14 décembre 2020.(66)

Les figures 22, 23 et 24 illustrent les différences entre l'évaluation standard d'un vaccin comparée à l'évaluation en rolling review d'un vaccin contre la COVID-19.

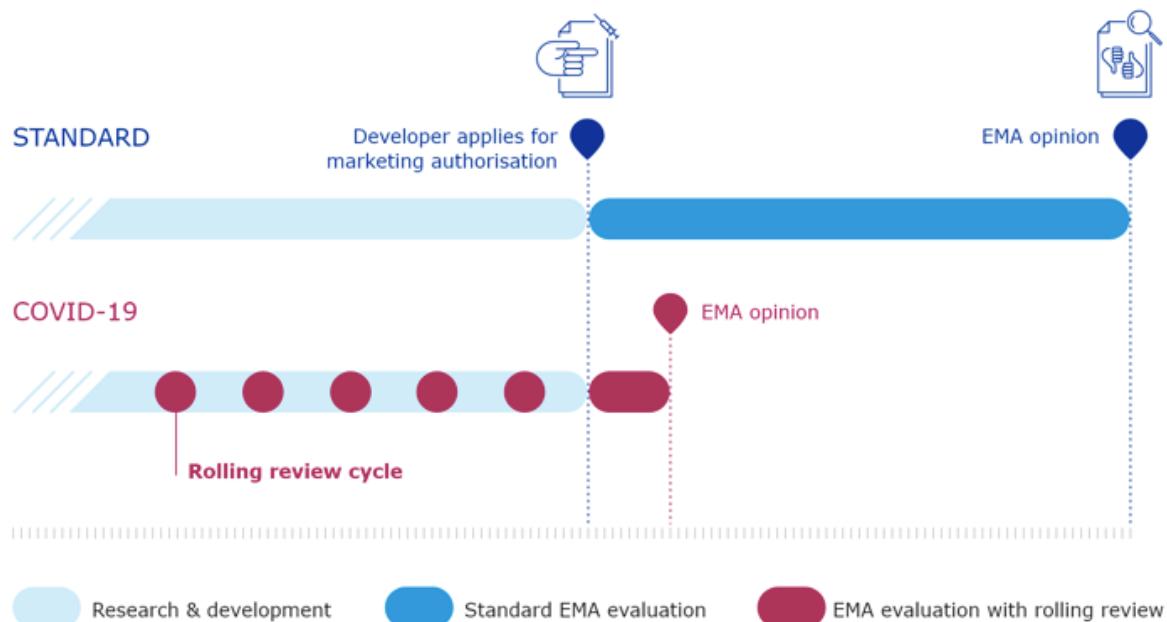


Figure 22 : Évaluation standard comparée à une évaluation en rolling review (68)

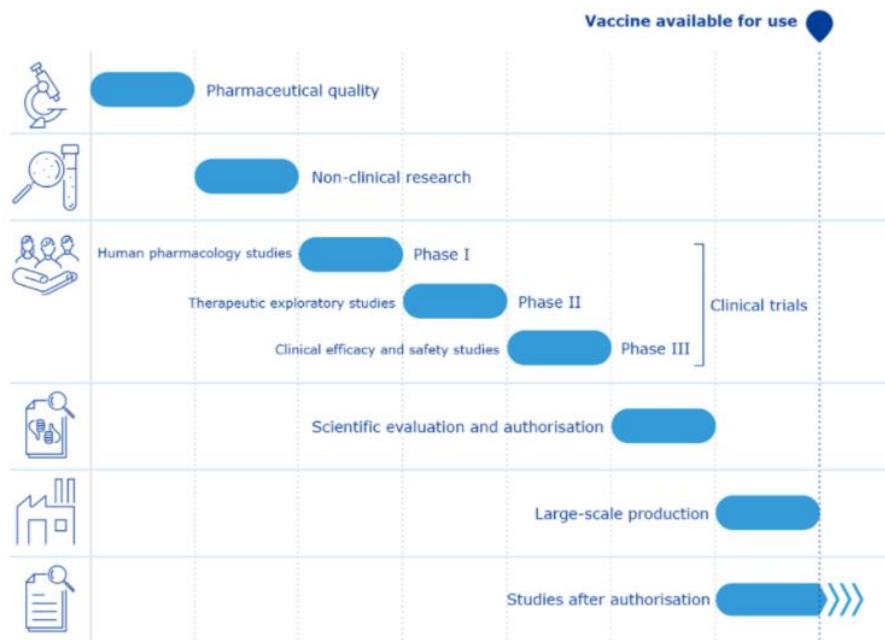


Figure 23 : Étapes de développement et production standard d'un vaccin (5)

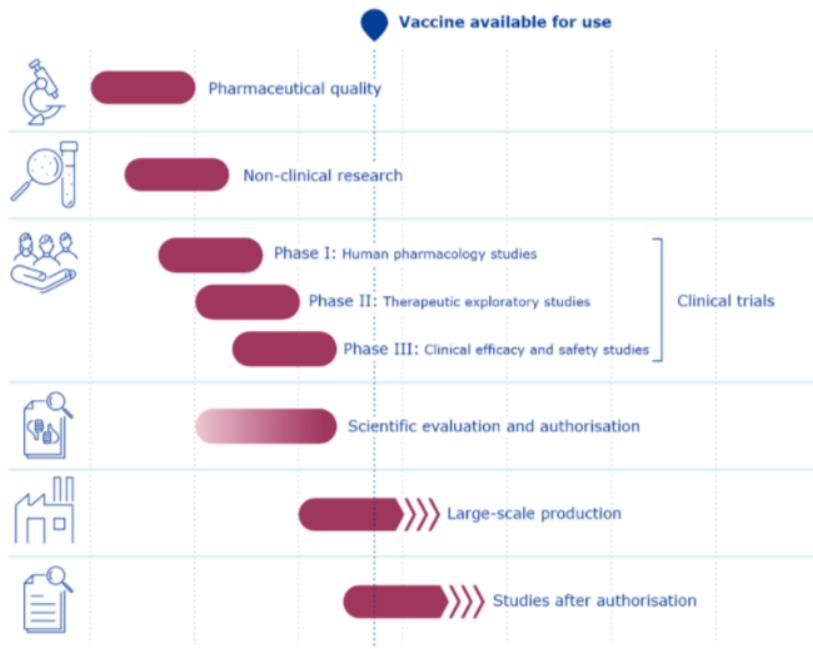


Figure 24 : Étapes de développement et production d'un vaccin contre la COVID-19 (5)

3.2. AMMc du vaccin Spikevax®

3.2.1. Essais cliniques supportifs de la demande d'AMMc du vaccin Spikevax®

À la date du dépôt du dossier d'AMM auprès de l'EMA, trois études cliniques ont été menées avec le mRNA-1273, dont deux études de phase I et de phase IIa sur l'immunogénicité et l'innocuité avec recherche de doses et une vaste étude de phase III sur l'efficacité et l'innocuité, qui est l'étude pivotale pour cette demande.

L'étude de phase III mRNA-1273-P301 est une étude pivotale d'efficacité, d'immunogénicité et d'innocuité, randomisée, en aveugle avec observateur, contrôlée par placebo et stratifiée, menée chez des adultes ≥ 18 ans, dans 99 sites à travers les États-Unis. La durée globale de l'étude sera d'environ 26 mois pour chaque participant. Dans cet essai, 30 420 sujets ont été randomisés 1:1 pour recevoir soit 100 μ g de vaccin mRNA-1273 ($n=15\ 210$), soit un placebo ($n=15\ 210$) au jour 1 et au jour 29. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'âge et du risque sanitaire, à savoir ≥ 65 ans ou 18 à < 65 ans avec ou sans la présence de facteurs de risque de COVID-19 sévère. La conception de l'essai a été révisée par la suite en levant l'insu des participants qui avaient reçu le placebo pour leur proposer la vaccination avec le mRNA-1273 au sein de l'essai.(66)

L'efficacité du vaccin pour prévenir la COVID-19 chez les sujets âgés de 18 ans et plus, avec ou sans maladie chronique sous-jacente et sans preuve antérieure d'infection par le SRAS-CoV-2, était de 94,1 %. Dans l'analyse finale on dénombre 196 patients COVID positif au total pour l'ensemble des protocoles. L'essai a également montré une efficacité de 90,9 % chez les participants présentant un risque de COVID-19 sévère, y compris ceux qui ont une maladie pulmonaire chronique, une maladie cardiaque, une obésité, une maladie du foie, un diabète ou une infection par le VIH.(66)

3.2.2. Obtention et conditions d'octroi de l'AMMc du vaccin Spikevax®

Le laboratoire Moderna a obtenu l'approbation quant à l'utilisation de la procédure centralisée par le CHMP pour son candidat vaccin contre la COVID-19 le 15 octobre 2020. Conformément

à l'Article 3, paragraphe 1, du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, le laboratoire Moderna a soumis une demande d'AMM à l'EMA le 30 novembre 2020.(34)(66)

Conformément à l'Article 8 du Règlement (CE) n° 141/2000 et à l'Article 3 du Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, le demandeur n'a pas soumis de rapport portant sur une éventuelle similitude avec des médicaments orphelins autorisés en raison du fait qu'il n'existe pas de médicament orphelin autorisé pour une affection liée à l'indication proposée.(34)(69)

L'évaluation du dossier de demande d'AMM a démarré le 1^{er} décembre 2020. Le demandeur a sollicité l'examen de sa demande d'AMM en tant qu'AMMc conformément à l'Article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.(34) L'indication du candidat vaccin est la suivante : « immunisation active pour prévenir le COVID-19 causé par le virus du SRAS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus ».

La substance active (désignée par le demandeur sous le nom de CX-024414) est l'ARNm simple brin codant pour la protéine Spike (S) du virus SARS-CoV-2. Comme on peut le voir que la figure 25, la séquence de l'ARNm comprend une coiffe en 5', une région non traduite en 5'UTR, le cadre de lecture ouvert (ORF), l'UTR en 3' et la queue polyA en 3'. L'ARNm est produit en utilisant une transcription in vitro acellulaire à partir des matrices d'ADN correspondantes. Le laboratoire Moderna a demandé que la substance active contenue dans le vaccin soit considérée comme une nouvelle substance active car elle n'est pas un constituant d'un médicament précédemment autorisé dans l'UE. La base légale de cette demande est l'Article 8.3, dossier complet. La demande soumise est composée d'informations administratives, de données complètes sur la qualité, de données non cliniques et cliniques basées sur les propres tests et études du demandeur et/ou de la littérature bibliographique substituant ou appuyant certains tests ou études.



Figure 25 : Structure générale de l'ARN codant pour l'antigène (66)

Compte tenu de la situation d'urgence liée à la pandémie de la COVID-19, il est considéré que les incertitudes identifiées lors de l'évaluation du dossier peuvent être traitées après l'autorisation par le biais d'obligations spécifiques notamment en ce qui concerne la poursuite de l'étude pivot aussi longtemps que possible, les études d'efficacité post-autorisation et la surveillance de la pathologie.

Le 6 janvier 2021, le CHMP a émis un avis positif pour l'octroi d'une AMMc pour le « COVID-19 Vaccine Moderna - Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 » considérant le rapport bénéfice/risque positif.(66) L'avis du CHMP est communiqué sous réserve que le demandeur se soumette aux conditions et obligations spécifiques que nous détaillerons ci-après en **Partie III.3.2.3.**

Conformément au Règlement (CE) n° 507/2006 de la Commission relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil ; conformément à la demande présentée le 1 décembre 2020 par le laboratoire Moderna en vertu de l'Article 4, paragraphe 1, du Règlement (CE) n° 726/2004 ; conformément à l'avis de l'EMA formulé le 6 janvier 2021 par le CHMP, considérant ce qui suit :

« (1) Le médicament «COVID-19 Vaccine Moderna - Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19» répond aux exigences de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

(2) Le médicament «COVID-19 Vaccine Moderna - Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19» relève du champ d'application du règlement (CE) n° 507/2006, et notamment de son article 2, paragraphe 1. En outre, conformément aux dispositions de l'annexe IV, le médicament répond aux exigences de l'article 4 du règlement pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

(3) Il convient dès lors d'octroyer l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament «COVID-19 Vaccine Moderna - Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19» moyennant le respect de certaines conditions, conformément à l'article 14 –bis du règlement (CE) n° 726/2004 et au règlement (CE) n° 507/2006.

(4) Le comité des médicaments à usage humain a estimé que la substance «CX-024414 (L'ARN messager (ARNm) simple brin à coiffe en 5', produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2)» est une nouvelle substance active.

(5) Les mesures prévues par la présente décision sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain » (46)(70), la CE adopte l'AMM prévue aux Articles 3 et 14-bis du Règlement (CE) n°726/2004 précité pour le médicament « COVID-19 Vaccine Moderna - Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 ».

Le « COVID-19 Vaccine Moderna - Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 est inscrit au registre des médicaments de l'Union européenne sous le numéro EU/I/20/1507 ». (46)(70)

On notera ici que la décision de la CE intervient le même jour que l'avis positif du CHMP alors que le délai est fixé à 67 jours en procédure standard.

L'AMM délivrée le 6 janvier 2021 précise que le vaccin contre la COVID-19 développé par le laboratoire Moderna et dosé à 100 µg est un vaccin destiné à prévenir le COVID-19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.(71) Conformément à l'Annexe I de l'AMM rubrique 5.1 du RCP détaillant le mécanisme d'action, le vaccin « Spikevax (élasoméran) contient un ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques [...]. Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non réplicatif, et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous- capsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19 ». (72)

La figure ci-dessous explique le fonctionnement d'un vaccin à ARNm développé contre la COVID-19. Le vaccin contient les instructions pour fabriquer des copies de la protéine virale Spike. C'est cette protéine qui permet, lors d'une infection au coronavirus SARS-CoV-2, de pénétrer dans nos cellules et de se multiplier.

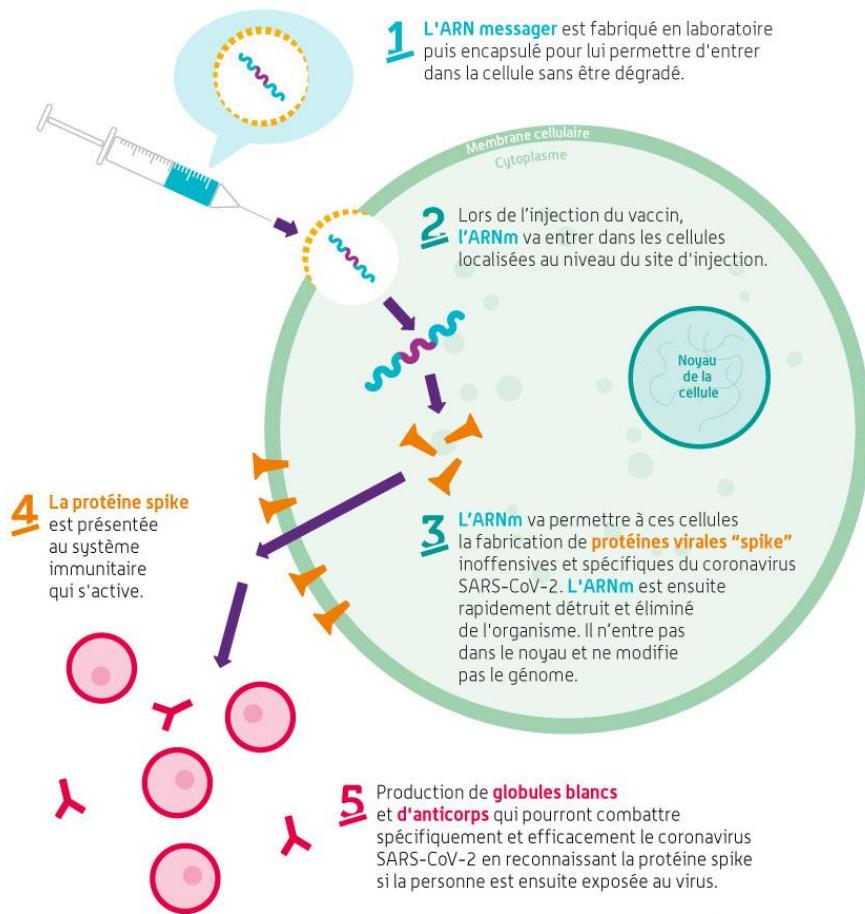


Figure 26 : Fonctionnement d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (73)

L'AMMc a une durée de validité d'un an à compter de la date de notification de la décision de la CE.(66)(70) L'AMMc est subordonnée au respect des exigences et spécifications obligatoires qui sont revues chaque année. Nous allons détailler ci-après ces éléments pour le vaccin Spikevax®.

3.2.3. Les obligations spécifiques et exigences de l'AMMc du vaccin Spikevax®

3.2.3.1. Les obligations spécifiques de l'AMM du vaccin Spikevax®

L'AMM est soumise à des obligations spécifiques, ou specific obligation (SOB) en anglais, qui permettent aux autorités, ici l'EMA, de continuer à évaluer les données manquantes après octroi de l'AMM. Le demandeur doit fournir lors de la demande d'AMM une garantie concernant la faisabilité et la qualité des études supplémentaires à réaliser. Lorsque l'achèvement des études complémentaires requises pour confirmer la balance bénéfice/risque positif ne peut être attendu, des pénalités financières peuvent être appliquées et cela peut mettre fin à l'octroi de l'AMM.

En ce qui concerne le vaccin Spikevax®, conformément à l'Article 14-bis, du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ; conformément à l'Annexe II de l'AMM paragraphe D « *Obligations spécifiques relatives aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle* », le titulaire de l'AMM a l'obligation de mener à terme les mesures suivantes selon un calendrier précis. En date du 10/04/2022, les obligations spécifiques sont les suivantes :

- Date butoir : 15 juillet 2021

« *Afin d'assurer une qualité constante du produit, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir des informations supplémentaires sur la stabilité de la substance active et du produit fini et revoir les spécifications de la substance active et du produit fini après une plus longue pratique industrielle* ». (72)

- Date butoir : décembre 2022

« *Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Spikevax, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final de l'étude pour l'étude clinique randomisée, contrôlée par placebo et avec observateur en aveugle mRNA-1273-P301* ». (72)

- Date butoir : 30 septembre 2022

« *Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Spikevax, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final de l'étude pour l'étude clinique randomisée,*

contrôlée par placebo et avec observateur en aveugle mRNA-1273-P203, notamment le rapport bioanalytique complet ».(72)

- Date butoir : 31 mars 2024

« Afin de confirmer l'efficacité de Spikevax, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final de l'étude pour l'étude clinique randomisée, contrôlée par placebo et avec observateur en aveugle mRNA-1273-P204 ».(72)

3.2.3.2. Les exigences de l'AMM du vaccin Spikevax®

Outre ces obligations spécifiques précitées, le laboratoire Moderna doit respecter certaines exigences demandées par l'EMA.

En effet, il doit fournir un premier PSUR dans les 6 mois suivant l'autorisation. Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'Article 107 quater, paragraphe 7, de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Aussi, conformément à l'Annexe II de l'AMM « *le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR. De plus, un PGR actualisé doit être soumis à la demande de l'Agence européenne des médicaments ; dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie ».(66)* Ces PGR définissent la manière dont l'entreprise va surveiller et gérer les risques après l'autorisation d'un vaccin contre la COVID-19.

Les entreprises doivent soumettre des résumés mensuels de rapports de sécurité pour les vaccins contre la COVID-19, en plus des rapports périodiques de mise à jour de la sécurité et mettre en place des processus pour gérer un volume élevé de rapports de sécurité.

3.2.4. Dérogations spécifiques

Certaines dérogations spécifiques ont été accordées au laboratoire Moderna.

En effet, des dérogations relatives aux exigences d'étiquetage ont été accordées sur la base de l'Article 63.3 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001. Cette dérogation stipule que « *l'autorité compétente peut dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur les étiquettes et les notices de médicaments spécifiques, et de rédiger la notice dans la ou les langues officielles de l'État membre de mise sur le marché, lorsque le médicament n'est pas destiné à être fourni au patient en vue de son automédication.* ». (15) L'étiquetage extérieur et immédiat sera fourni en anglais pour tous les États membres de l'UE, ainsi que pour la Norvège et l'Islande. L'étiquetage extérieur spécifique à chaque pays/langue sera développé fin 2021 et mis en œuvre à partir du deuxième trimestre 2022. La production de différents emballages de vaccins dans différentes langues réduira considérablement l'efficacité de la chaîne d'approvisionnement car les multiples changements sur les lignes de conditionnement entraîneront d'importantes pertes de temps et de capacité et ralentiront le déploiement rapide des vaccins contre la COVID-19. De plus, l'étiquetage uniquement en anglais permettra de mieux gérer une situation de pénurie dans un pays en utilisant immédiatement l'approvisionnement d'un autre pays.

Une dérogation temporaire à l'inclusion dans le conditionnement d'une annexe dans les différentes langues de l'UE a été accordé sous réserve de l'insertion d'un QR code sur l'étiquette extérieure du conditionnement renvoyant vers la notice traduite dans la langue du pays concerné. (74)

Sur la base de l'Article précité, tous les États membres de l'UE ont accepté une dérogation temporaire à l'obligation de sérialisation pour les emballages de l'UE, du début de l'approvisionnement jusqu'à la fin mars 2021. (74)

Aussi, on notera certaines dérogations spécifiques relatives au nom du vaccin développé par le laboratoire Moderna. En effet, l'AMM initiale a été autorisée pour le vaccin « COVID-19 Vaccine Moderna ». C'est au cours de la variation EMEA/H/C/005791/IA/0019 qui a pour portée, ou scope en anglais, une modification administrative « *A.2.a Changement dans la dénomination (de fantaisie) du médicament pour les médicaments autorisés selon la procédure*

centralisée » implémentée le 13/07/2021 que la CE (après avis de l'EMA) a mis à jour le nom inventé. Ainsi, « COVID-19 Vaccine Moderna » devient « Spikevax® ».(75)

En outre, les dérogations accordées doivent être considérées dans un contexte de flexibilité afin de faciliter le travail de préparation des industriels et la logistique associée des activités de conditionnement des vaccins développés contre la COVID-19.(74) L'objectif final est de faciliter le déploiement rapide et à grande échelle de ces vaccins.

3.2.5. Renouvellement de l'AMMc

L'AMMc est valable pour une durée de 1 an. Au terme des 1 an elle doit être renouvelée. La demande de renouvellement doit être réalisée 6 mois avant la date butoir de fin de validité de l'AMMc. Aucune adaptation réglementaire n'est mise en place pour les vaccins contre la COVID-19.

En ce qui concerne le vaccin Spikevax®, le laboratoire Moderna a soumis une variation (EMEA/H/C/005791/R/0025) pour demander le renouvellement de son AMMc le 01/07/2021. Le CHMP a examiné les informations disponibles sur le statut du respect des obligations spécifiques. Il a également confirmé le rapport bénéfice/risque positif du vaccin et a statué sur le fait que la qualité, la sécurité et l'efficacité du vaccin sont suffisamment démontrées. L'opinion positive du CHMP a été délivrée en date du 16/09/2021. La CE a autorisé le renouvellement de l'AMMc de Spikevax® le 04/10/2021 sous réserve du respect des obligations et conditions spécifiques définies à l'Annexe II de l'AMM.(75)

Une fois que toutes les conditions et obligations spécifiques seront remplies, l'AMMc sera à terme requalifiée en AMM standard.

3.2.6. Extension d'indication et variations d'AMM

L'AMM initiale du vaccin Spikevax® a été délivrée pour les personnes de 18 ans et plus selon un schéma vaccinal à 2 doses de 0,5 ml chacune contenant 100 µg d'ARNm. Les deux doses devaient être administrées à au moins 28 jours d'écart.

Une AMM est régulièrement soumise à des mises à jour de son dossier d'AMM, c'est ce que l'on appelle des variations du dossier d'AMM.

Conformément à l'Article 6 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, « *lorsqu'un médicament a obtenu une première autorisation de mise sur le marché conformément au premier alinéa, tout dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une autorisation conformément au premier alinéa ou être inclus dans l'autorisation de mise sur le marché initiale. Toutes ces autorisations de mise sur le marché sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale, notamment aux fins de l'application de l'article 10, paragraphe 1. 1 bis* ».(15)

À ce jour et avec l'avancée des résultats des essais cliniques, le laboratoire Moderna a obtenu des extensions d'indications au travers des variations suivantes :

- EMEA/H/C/005791/II/0021

C'est une variation de type II dont le scope est le suivant : « *C.I.6.a) Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques : Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée* ». Cette variation est une extension d'indication qui vise à inclure l'utilisation de Spikevax® chez les personnes âgées de 12 à 17 ans. Elle a été approuvée le 23/07/2021 par le CHMP et le même jour par la CE. Spikevax® est administré selon un schéma vaccinal en 2 doses contenant 100 µg d'ARNm, soit 0,5 ml chacune. La seconde dose doit être administrée 28 jours après la première.(72)(75)

- EMEA/H/C/005791/II/0031

C'est une variation de type II dont le scope est le suivant : « *C.I.4 Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice en raison de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance* ». Cette variation vise à introduire une 3^{eme} dose du vaccin Spikevax® dans le schéma vaccinal pour les personnes âgées de 12 ans et plus gravement immunodéprimés. Le CHMP a rendu son avis positif le 04/10/2021. La variation a été approuvée par la CE le 05/10/2021. La 3^{eme} dose est

une dose complète soit 0,5 ml contenant 100 µg d'ARNm qui doit être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose.(72)(75)

- EMEA/H/C/005791/II/0034

C'est une variation de type II dont le scope est le suivant : « *C.I.4 Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice en raison de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance* ». Cette variation vise à introduire une dose de rappel, dite booster en anglais, de Spikevax® pour les personnes âgées de 18 ans et plus. Elle a été approuvée le 25/10/2021 par le CHMP et le 29/10/2021 par la CE. La dose de rappel est une demi-dose administrée au moins 6 mois après la 2^{eme} dose, soit équivalente à 0,25 ml contenant 50 µg d'ARNm.(72)(75)

- EMEA/H/C/005791/II/0041

C'est une variation de type II dont le scope est le suivant : « *C.I.6.a) Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques - Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée* ». Cette variation est une extension d'indication qui vise à inclure l'utilisation de Spikevax® chez les personnes âgées de 6 à 11 ans. Elle a été approuvée le 24/02/2022 par le CHMP et le 02/03/2022 par la CE. Spikevax® est administré selon un schéma vaccinal en 2 doses contenant 50 µg d'ARNm, soit 0,25 ml chacune. La 2^{eme} dose doit être administrée 28 jours après la 1^{ere}. Il convient de noter que pour les 6-11 ans sévèrement immunodéprimés, une 3^{eme} dose à 0,25 ml contenant 50 µg d'ARNm doit être administré au moins 28 jours après la 2^{eme} dose.(72)(75)

- EMEA/H/C/005791/II/0042

C'est une variation de type II dont le scope est le suivant : « *C.I.4 Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice en raison de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance* ». Cette variation vise à raccourcir le délai entre la 2^{eme} dose et la dose de rappel de Spikevax® pour les personnes âgées de 18 ans et plus. Après un avis positif du CHMP le 24/02/2022 et approuvée par la CE le 02/03/2022, le délai a été raccourci à au moins 3 mois après la 2^{eme} dose. La dose

de rappel est une demi-dose administrée, soit l'équivalente de 0,25 ml contenant 50 µg d'ARNm.(72)(75)

A noter que pour la population âgée de moins de 6 ans, la sécurité et l'efficacité de Spikevax® n'ont pas encore été établies.

Il est important de souligner qu'afin « *de garantir l'efficacité continue des vaccins COVID-19 autorisés, il peut être nécessaire de modifier la composition des vaccins autorisés contre le coronavirus humain de manière à protéger contre une ou plusieurs souches nouvelles ou multiples. Ces changements, qui comprennent le remplacement ou l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une séquence codante ou d'une combinaison de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de séquences codantes, doivent être considérés comme des modifications de l'autorisation de mise sur le marché conformément au règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission, modifié par le règlement délégué (UE) 2021/756 de la Commission, à condition que la plateforme technologique du vaccin reste similaire. La même approche doit être suivie pour tous les coronavirus humains, comme indiqué dans le règlement délégué (UE) 2021/756 de la Commission* ».(76)(77)

3.2.7. Surveillance du vaccin après l'AMM

Dans la situation d'une menace sanitaire émergente, les activités de pharmacovigilance liées à l'utilisation d'un médicament ou vaccin contre la COVID-19 doivent être renforcées. Comme tout médicament, les vaccins présentent des avantages et des risques.

Après approbation de l'AMM, de nombreuses personnes recevront le vaccin. Certains effets secondaires rares ou très rares peuvent n'apparaître que lorsque des millions de personnes sont vaccinées. La législation européenne exige que la sécurité des vaccins soit contrôlée pendant leur utilisation en pratique clinique courante.

L'UE dispose d'un système complet de surveillance de la sécurité et de gestion des risques (pharmacovigilance). Les autorités compétentes réalisent des études de sécurité et d'efficacité après l'AMM et peuvent également exiger du titulaire d'une AMM qu'il réalise de telles études en tant qu'obligation de l'autorisation. Les autorités de santé publique responsables des programmes de vaccination mèneront également d'autres études.

Le plan de pharmacovigilance de l'EMA pour les vaccins COVID-19 définit la manière dont l'EMA et les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE identifient et évaluent toute nouvelle information et tout signal de sécurité pertinent pour surveiller la balance bénéfices/risques de ces vaccins. Ce plan garantit également que les autorités compétentes peuvent prendre toutes les mesures réglementaires appropriées et les communiquer aux citoyens aussi rapidement que possible.(68)

Les activités de surveillance prévues par le plan de pharmacovigilance de l'EMA s'appliquent à tous les vaccins, mais elles se déroulent à plus grande échelle pendant la pandémie liée à la COIVD-19. Elles comprennent notamment :

- La collecte de données sur l'exposition aux vaccins COVID-19 ;
- L'adoption de mesures spécifiques de détection et de gestion des signaux de sécurité ;
- La mise en place d'une infrastructure européenne pour le suivi des traitements et des vaccins COVID-19 ;
- L'utilisation de données réelles issues de la pratique clinique ;
- L'application des mesures de transparence exceptionnelles.(68)

Les études qui recueillent des données sur l'efficacité fournissent des informations supplémentaires, par exemple sur la protection à long terme ou sur la nécessité et le moment d'administrer des doses de rappel, en complément des données sur l'efficacité obtenues lors des essais cliniques menés avant l'autorisation du vaccin.

Comme vu en **Partie III.3.2.3.2**, les demandeurs doivent fournir un PGR pour les vaccins contre la COVID-19. Ils doivent informer l'EMA sur la manière dont ils vont surveiller et rendre compte de la sécurité du produit.

La figure ci-dessous démontre bien que la surveillance concernant la sécurité des vaccins autorisés s'établit sur la durée.

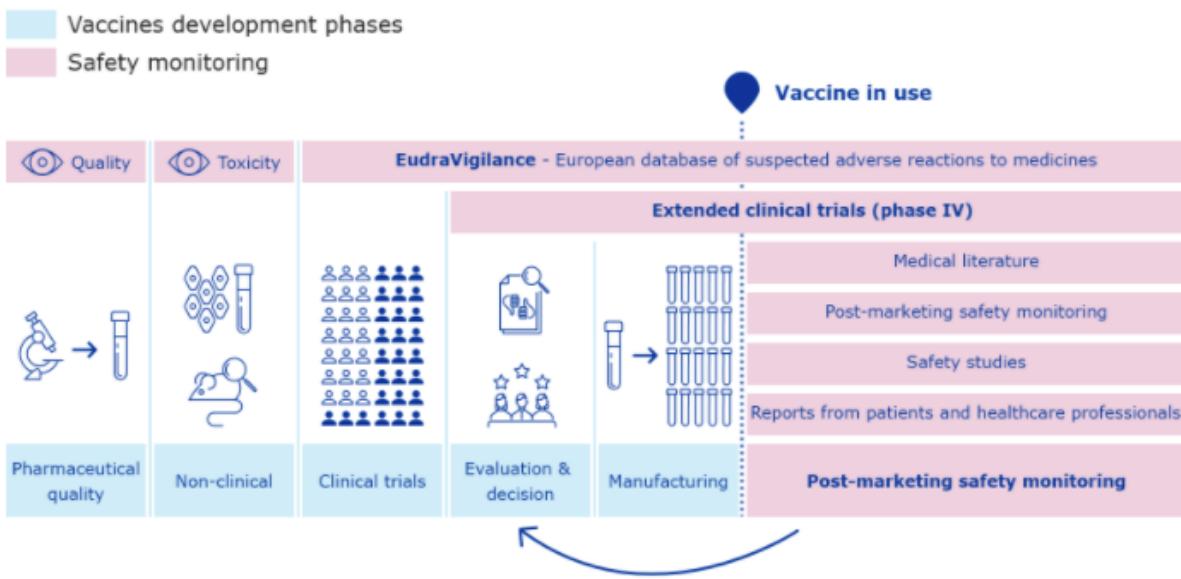


Figure 27 : Études concernant la sécurité des vaccins (68)

La France a renforcé son dispositif concernant la sécurité liée à l'utilisation des vaccins contre la COVID-19. En effet, l'ANSM a mis en place un double dispositif renforcé des vaccins contre la COVID-19 afin de garantir leur efficacité dans la population et d'assurer le suivi et la gestion des effets indésirables. La figure 28 décrit précisément ce double dispositif.

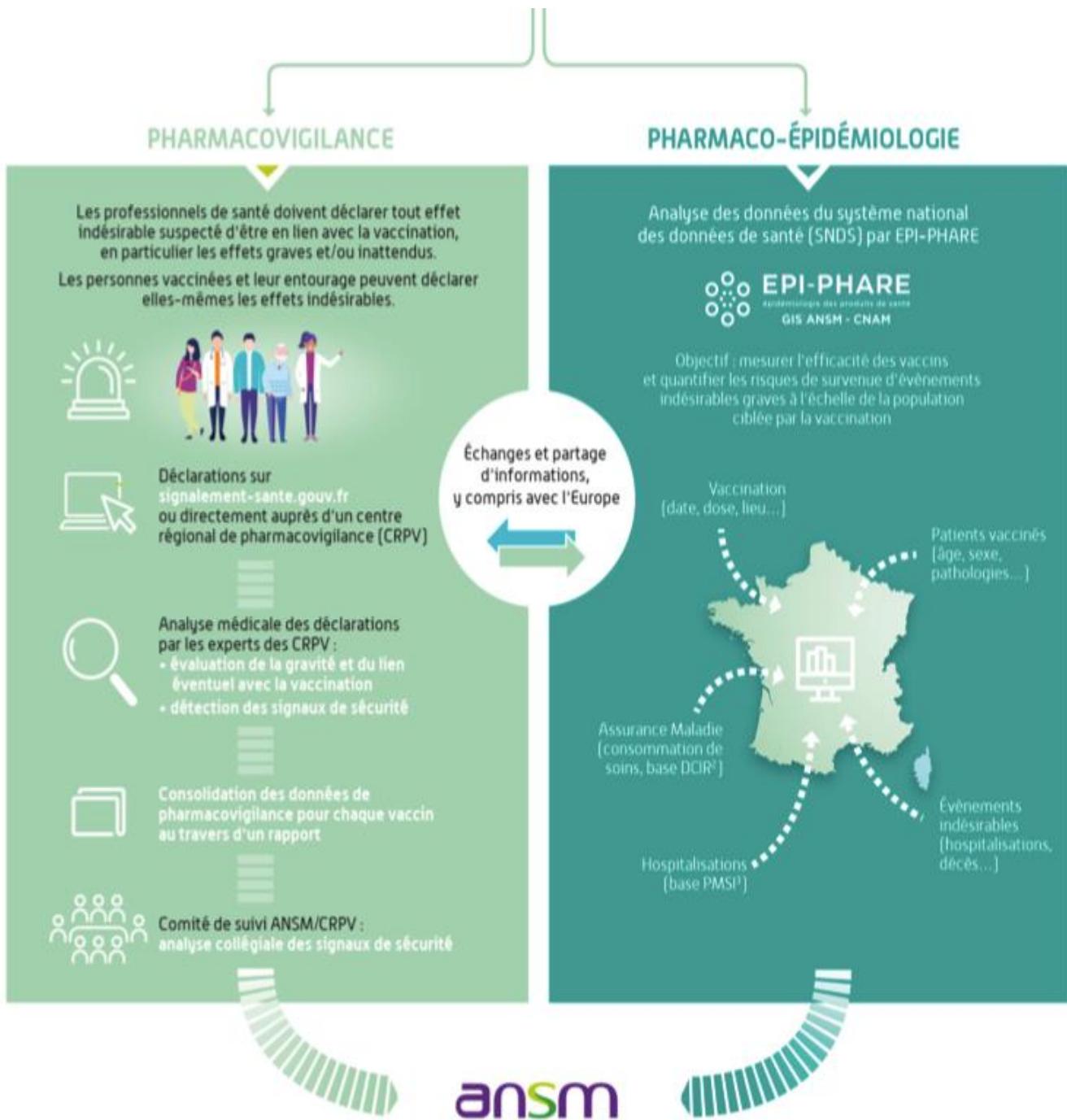


Figure 28 : La surveillance des vaccins COVID-19 (73)

Par exemple en France, dans le cadre du dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, EPI-PHARE (groupement d'intérêt scientifique ANSM-CNAM) conduit des études pour surveiller l'apparition d'effets indésirables liés à l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 et notamment ceux concernant Spikevax®.

En date du 08/04/2022, des résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie qui caractérise le risque de myocardite et de péricardite avec les vaccins ARNm chez les sujets âgés de 12 à 50

ans en France ont été publiés. Cette étude confirme l'existence d'un « *risque peu fréquent de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant une vaccination contre la Covid-19 avec un vaccin ARNm (Comirnaty® et Spikevax®) chez les personnes âgées de 12 à 50 ans, particulièrement chez les jeunes de 12 à 29 ans. Ce risque est plus élevé avec le vaccin Spikevax®. Cette étude confirme également l'évolution clinique favorable des cas de myocardite et péricardite suite à la vaccination. Aucun décès n'a été rapporté parmi les personnes hospitalisées pour une myocardite ou une péricardite suite à la vaccination. Ces nouvelles données de pharmaco-épidémiologie ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque des vaccins contre la Covid-19 Comirnaty® et Spikevax®, dont l'efficacité contre les formes graves de Covid-19 est très importante.* »(73)

4. Mise à disposition du vaccin Spikevax® en France

Après avoir obtenu l'AMM, le vaccin Spikevax® a été distribué en France. Nous allons voir dans cette partie quel est le rôle de la HAS (**4.1**) dans la stratégie vaccinale française (**4.2**).

4.1. Rôle de la HAS

La HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique. Elle a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, dans l'objectif de renforcer la qualité du système de santé et permettre un accès durable et équitable aux soins.

Conformément à l'Article L161-37, la HAS participe à l'élaboration de la politique de vaccination. Elle émet des recommandations vaccinales, y compris, dans des situations d'urgence, à la demande du ministre chargé de la santé. Les recommandations sont établies en fonction des données épidémiologiques, des études sur les bénéfices et les risques de la vaccination, de l'absence de vaccination aux niveaux individuel et collectif et d'études médico-économiques.(78)

Depuis juillet 2020, dans le contexte de la pandémie liée à la COVID-19, la HAS émet régulièrement des recommandations sur la stratégie vaccinale contre la COVID-19. Après l'octroi de l'AMM du vaccin contre la COVID-19 du laboratoire Moderna le 6 janvier 2021, la HAS a publié le 8 janvier 2021 la place du vaccin Moderna COVID-19 mRNA dans la stratégie de vaccination contre la COVID-19.

4.2. Stratégie vaccinale en France

En France, comme le précise l'AMM initiale « immunisation active pour la prévention de la COVID 19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus », le vaccin Spikevax® a d'abord été autorisé à toutes les personnes de plus de 18 ans. Puis, face aux remontées de cas de pharmacovigilance (myocardite et péricardite) explicités précédemment et dans l'attente de données complémentaires du PRAC, depuis le 8 novembre 2021, la HAS estime que l'utilisation du vaccin Spikevax® est réservée aux personnes de 30 ans et plus.(79)

En France, en septembre 2021, compte-tenu du contexte épidémiologique marqué par une 4^{eme} vague de l'épidémie de la COVID-19, le ministère de la santé a annoncé la mise en place d'une campagne de rappel de vaccination. Cette campagne était d'abord destinée à certaines populations à risque à partir du 1er septembre 2021 (les résidents d'EHPAD et des unités de soins de longue durée, les personnes de plus de 80 ans vivant à leur domicile, les personnes qui présentent un très haut risque de forme grave et les personnes immunodéprimées) puis s'est étendue le 5 octobre 2021 aux professionnels du secteur de la santé et du secteur médico-social. Enfin le 27 novembre 2021, cette campagne de rappel avec le vaccin Spikevax® a été étendue à la population générale. Ces rappels avec le vaccin Spikevax® étaient indiqués uniquement aux personnes de plus de 30 ans.

Conformément à l'Avis n° 2022.0016/AC/SESPEV du 17 mars 2022 du collège de la HAS relatif à la place d'un 2^{eme} rappel des vaccins contre la COVID-19 dans la stratégie vaccinale, la HAS prend acte concernant l'administration d'une 2^{eme} dose de rappel pour les personnes les plus à risque de forme sévère (les personnes de 80 ans et plus, les résidents d'EHPAD et autres établissements hébergeant des personnes âgées). La HAS propose de rendre possible l'administration d'une seconde dose de rappel aux personnes de 65 ans et plus, à très haut risque de forme sévère de la maladie et/ou poly-pathologiques et qui le souhaitent. La HAS recommande que cette 2^{eme} dose de rappel puisse être administrée de préférence 6 mois après la première dose de rappel.(80)

A ce jour en France, il n'est pas envisagé d'étendre la 4^{eme} dose au reste de la population. Aussi, en date du 06/04/2022, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et la COVID-ETF ont conclu qu'il était trop tôt pour envisager l'utilisation d'une 4^{eme} dose du vaccin Spikevax® dans la population générale. Cependant, ils ont convenu qu'une 4^{eme} dose ou

un 2^{eme} rappel pouvait être administré aux adultes de 80 ans et plus. L'ECDC et l'EMA ont également noté qu'il n'y a actuellement aucune preuve claire dans l'UE que la protection vaccinale contre la maladie de la COVID-19 diminue de manière substantielle chez les adultes de 60 à 79 ans sans comorbidités. Il n'y a donc aucune preuve claire pour soutenir l'utilisation immédiate d'une 4^{eme} dose. En revanche, les autorités de santé continuent de surveiller les données afin de déterminer s'il existe un risque accru de maladie grave lié à la COVID-19 chez ces personnes vaccinées. Si la situation épidémiologique actuelle change et que de nouveaux signaux apparaissent, il pourrait alors être nécessaire d'envisager une 4^{eme} dose dans ce groupe d'âge. Les autorités nationales tiendront également compte des données locales pour décider de l'utilisation d'une 4^{eme} dose chez les personnes présentant un risque plus élevé.

Pour les adultes de moins de 60 ans sans comorbidités, il n'existe actuellement aucune preuve concluante que la protection vaccinale contre la COVID-19 diminue ou qu'une 4^{eme} dose présenterait une valeur ajoutée.(81)

Conclusion

Lorsqu'un industriel souhaite développer un vaccin, il doit obtenir une AMM afin de pouvoir le distribuer. Le dossier de demande d'AMM doit être rédigé sous un format standardisé international nommé CTD qui contient différents modules regroupant les données techniques, administratives, réglementaires et scientifiques nécessaires à l'étude du dossier.

En Europe, le recours à la procédure centralisée permet à l'industriel d'obtenir une AMM valable dans tous les pays de l'UE et de l'EEE. Cette AMM est délivrée par la CE après l'avis de l'EMA. Une AMM d'un vaccin délivrée par le biais de la procédure centralisée est soumise à différents processus réglementaires qui s'adaptent aux besoins des industriels et à l'urgence de la situation.

Dans la lutte contre la pandémie liée à la COVID-19, les industriels ont réussi à développer des vaccins plus rapidement qu'à l'accoutumée. Les autorités réglementaires compétentes ont su mettre en place des procédures visant à accélérer l'évaluation du dossier de demande d'AMM, l'autorisation des vaccins et leur mise à disposition, dans des délais raccourcis tout en garantissant le respect de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du produit. Le vaccin Spikevax® du laboratoire Moderna a reçu une évaluation en rolling review et a obtenu une AMMc, autorisation soumise à des obligations spécifiques.

Le rapport bénéfice/risque obtenu lors de l'approbation d'une AMM n'est que le reflet de l'utilisation du médicament ou du vaccin au cours des essais cliniques. Une fois l'AMM obtenue, le médicament ou vaccin continue de faire l'objet d'évaluation quant à son utilisation dans les conditions réelles d'utilisation. Ce rapport bénéfice/risque peut évoluer et doit donc être réévalué. Ce processus d'observation post-AMM permet de garantir le maintien d'un rapport bénéfice/risque favorable pour les patients utilisateurs du médicament ou vaccin.

De nouvelles souches du SARS-CoV-2 ont été détectées chez l'Homme et semblent remettre en cause l'efficacité initiale des vaccins à ARNm. Le laboratoire Moderna travaille actuellement sur une nouvelle version du vaccin à ARNm contenant une nouvelle souche circulante du virus. Il pourrait être intéressant d'identifier par quels processus réglementaires les industriels vont pouvoir demander l'autorisation et la mise sur le marché d'une souche du virus différente de celle initialement autorisée.

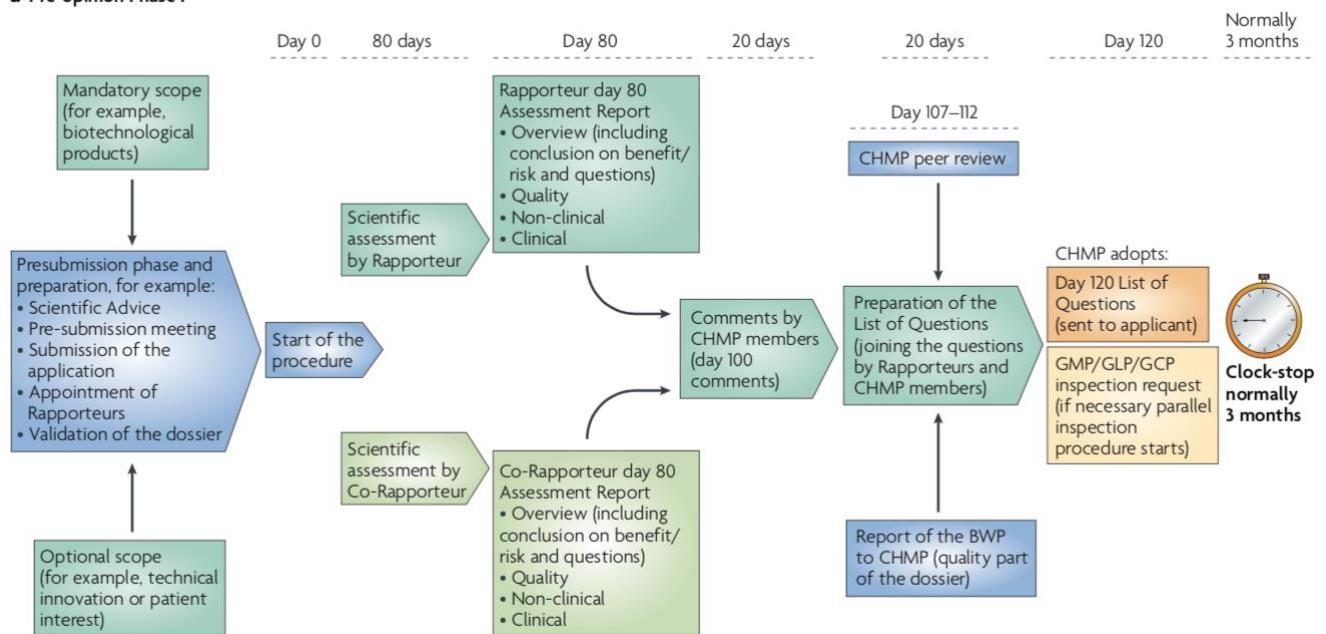
Annexes

Annexe I : Aperçu des étapes de développement d'un vaccin et de son approbation (68)



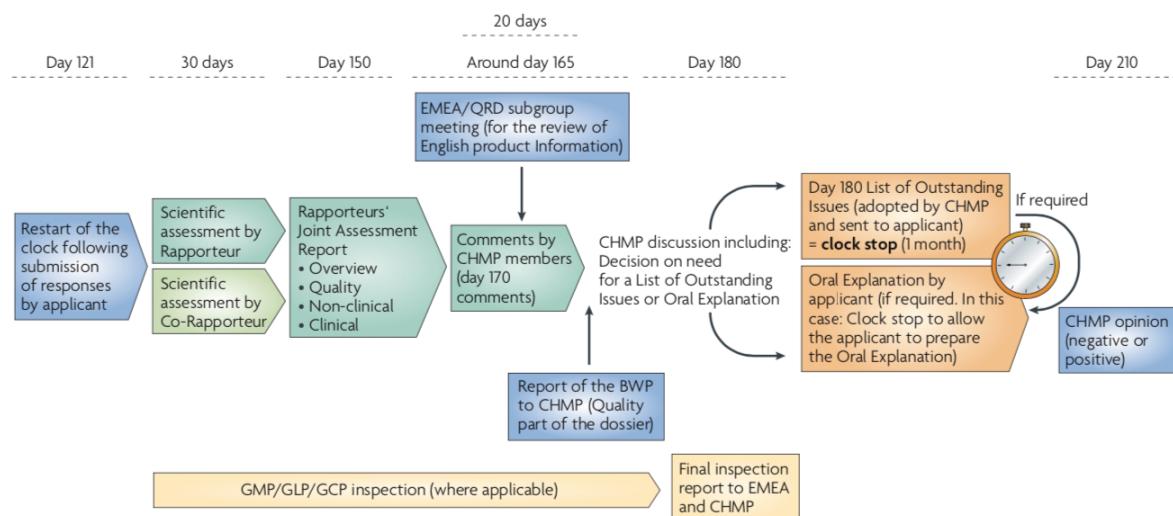
Annexe II : Étapes de la procédure centralisée : 1^{er} tour d'évaluation (44)

a Pre-opinion Phase I



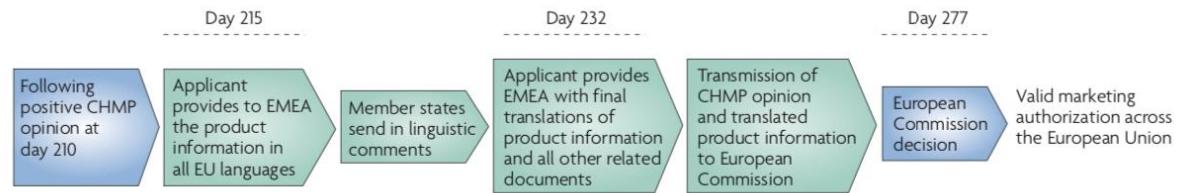
Annexe III : Étapes de la procédure centralisée : 2^{eme} tour d'évaluation (44)

b Pre-opinion Phase II

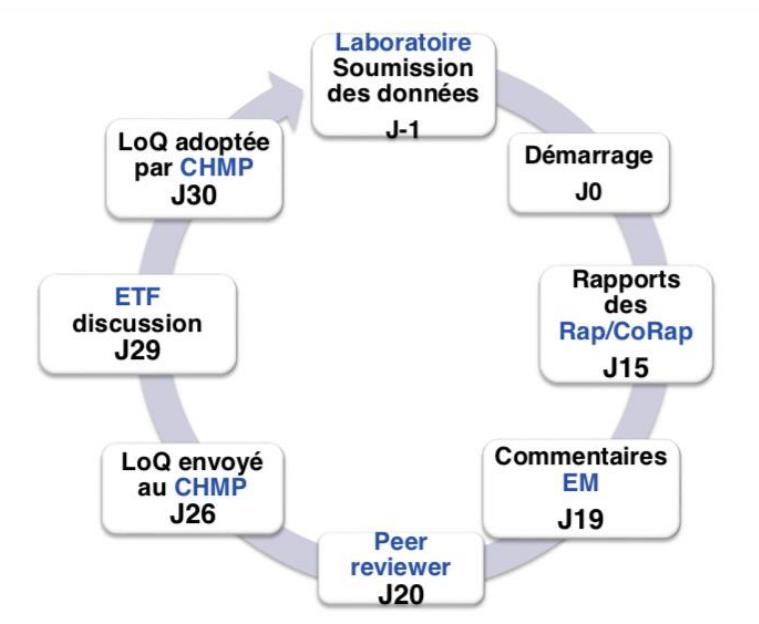


Annexe IV : Procédure décisionnelle standard en procédure centralisée (44)

c Post-opinion Phase



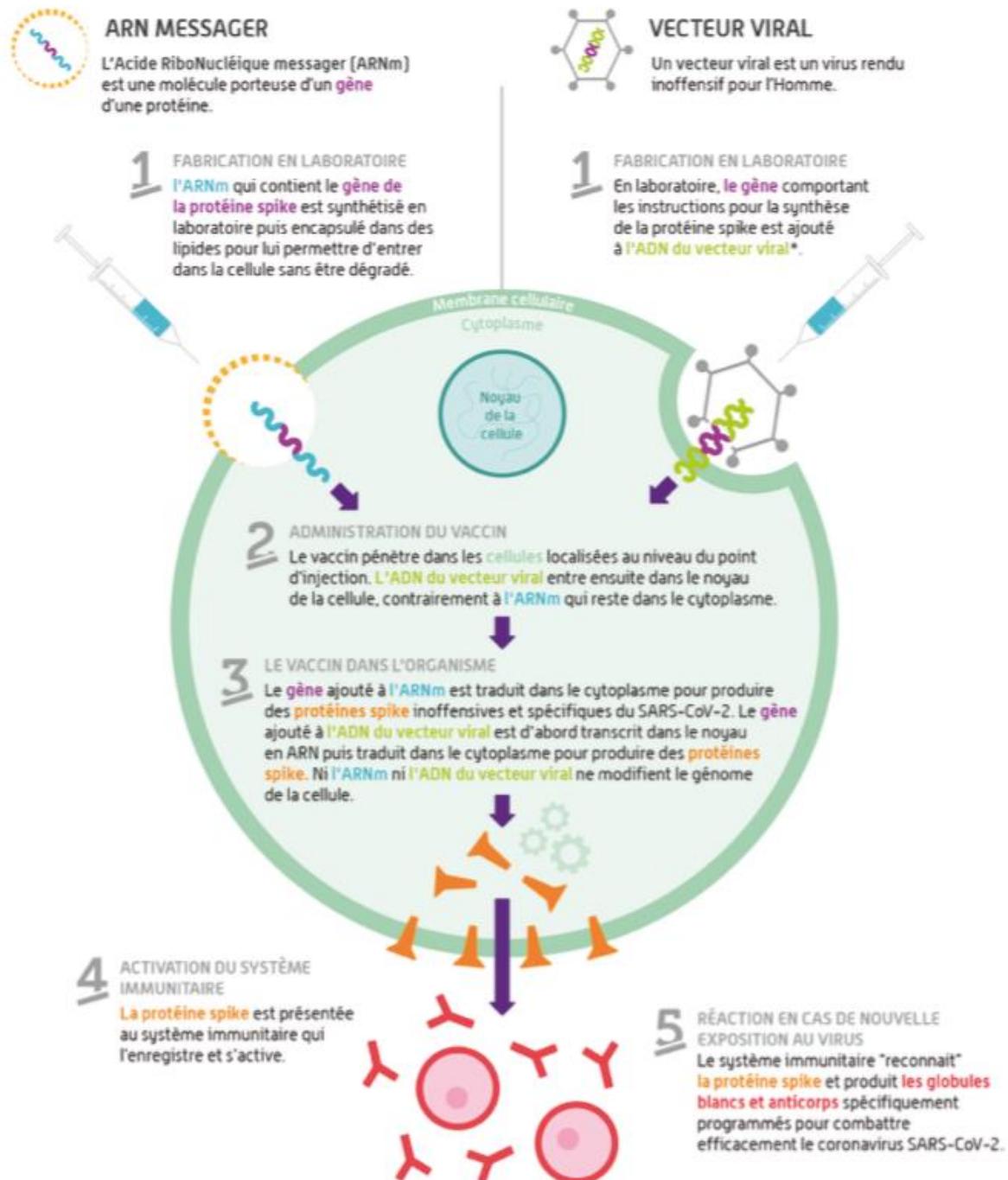
Annexe V : Cycle de la procédure d'évaluation en rolling review (5)



Annexe VI : Procédure d'instruction accélérée (5)



Annexe VII : Fonctionnement d'un vaccin à ARNm et à vecteur viral contre la COVID-19 (73)



Annexe VIII : La dose de rappel : POUR QUI ET OÙ ?



La dose de rappel : POUR QUI ET OÙ ?

A partir du **27/11**, pour toutes les personnes de **18 ans et +**,
le rappel est administré à partir de **5 mois** après la dernière injection, ou **4 semaines** si on
a reçu un vaccin Janssen (ou à défaut le plus rapidement possible).
Les personnes sévèrement immunodéprimées peuvent recevoir le rappel **à partir de 3 mois**
après la dernière injection, sur avis médical.

Mon âge	Ma situation	Pfizer-BioNTech	Moderna
12 à 17 ans inclus	<p>Je suis immunodéprimé, j'ai une pathologie à haut risque ou une comorbidité</p> <p>Dans toutes les autres situations</p>	<p>Je reçois une dose de rappel</p> <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) A l'école/Mon lieu d'apprentissage Pharmacie Cabinet infirmier ou sage-femme Chirurgien-dentiste Laboratoire de biologie médicale Centre de vaccination Mon lieu de soin <p>Pour l'instant, je ne suis pas éligible au rappel</p>	
18 à 29 ans inclus	Quelle que soit ma situation	<p>Je reçois une dose de rappel</p> <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) Médecin du travail/Service de santé universitaire Pharmacie Cabinet infirmier ou sage-femme Chirurgien-dentiste Laboratoire de biologie médicale Centre de vaccination Mon lieu de soin 	
30 à 64 ans inclus	Quelle que soit ma situation	<p>Je reçois une dose de rappel</p> <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) Médecin du travail/Service de santé universitaire Pharmacie Cabinet infirmier ou sage-femme Chirurgien-dentiste Laboratoire de biologie médicale Centre de vaccination Mon lieu de soin <p>Je reçois une demi-dose de vaccin</p> <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) Médecin du travail/Service de santé universitaire Pharmacie Cabinet infirmier ou sage-femme Chirurgien-dentiste Laboratoire de biologie médicale Centre de vaccination Mon lieu de soin 	
65 ans et plus	Quelle que soit ma situation	<p>Je reçois une dose de rappel</p> <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) Médecin du travail/Service de santé universitaire Pharmacie Cabinet infirmier ou sage-femme Chirurgien-dentiste Laboratoire de biologie médicale Centre de vaccination Mon lieu d'hébergement <p>Je reçois une demi-dose de vaccin</p> <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) Médecin du travail/Service de santé universitaire Pharmacie Cabinet infirmier ou sage-femme Chirurgien-dentiste Laboratoire de biologie médicale Centre de vaccination Mon lieu d'hébergement 	

- Le rappel vaccinal se fait uniquement avec un vaccin à ARNm (Pfizer-BioNTech ou Moderna), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment.
- Les personnes ayant un schéma vaccinal à une dose sont également éligibles, selon les modalités ci-dessus.

Pour connaître la liste des situations particulières et toutes les modalités de vaccination, rendez-vous sur :
www.solidarites-sante.gouv.fr/publics-prioritaires-vaccin-covid-19



version : 10 novembre 2021

Annexe IX : Aperçu de Spikevax et pourquoi il est autorisé dans l'Union Européenne (UE) (71)



EMA/109880/2022
EMEA/H/C/005791

Spikevax¹ (*élasoméran*)

Aperçu de Spikevax et pourquoi il est autorisé dans l'Union européenne (UE)

Qu'est-ce que Spikevax et dans quel cas est-il utilisé?

Spikevax est un vaccin destiné à prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les personnes âgées de 6 ans et plus.

Spikevax contient l'élasoméran, une molécule appelée ARN messager (ARNm) comprenant des instructions pour la production d'une protéine à partir du SARS-CoV-2, le virus qui provoque la COVID-19. Spikevax ne contient pas le virus lui-même et ne peut pas provoquer la COVID-19.

Comment Spikevax est-il utilisé?

Spikevax est administré en deux injections, généralement dans le muscle du haut du bras, à 28 jours d'intervalle. Les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus reçoivent 100 microgrammes par dose; les enfants âgés de 6 à 11 ans reçoivent 50 microgrammes par dose.

Une dose supplémentaire peut être administrée aux personnes à partir de l'âge de 6 ans dont le système immunitaire est gravement affaibli, au moins 28 jours après l'administration de la seconde dose.

Une dose de rappel de 50 microgrammes peut être administrée au moins 3 mois après la seconde dose aux personnes âgées de 18 ans et plus. Une dose de rappel de Spikevax peut également être administrée aux adultes au moins 3 mois après la primo-vaccination par un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral. Au niveau national, les organismes de santé publique peuvent formuler des recommandations officielles, en tenant compte des nouvelles données relatives à l'efficacité et des données de sécurité limitées.

Pour plus d'informations sur les conditions d'utilisation de Spikevax, voir la notice ou consulter un professionnel de santé.

Comment Spikevax agit-il?

Spikevax agit en préparant le corps à se défendre contre la COVID-19. Il contient une molécule appelée ARNm qui contient des instructions pour la fabrication de la protéine de spicule («spike»). Il

¹ Précédemment connu sous l'appellation COVID-19 Vaccine Moderna

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2022. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

s'agit de la protéine située à la surface du virus SARS-CoV-2, dont celui-ci a besoin pour pénétrer dans les cellules de l'organisme.

Lorsqu'une personne reçoit le vaccin, une partie de ses cellules lisent les instructions de l'ARNm et produisent temporairement la protéine de spicule. Le système immunitaire de la personne reconnaîtra ensuite cette protéine comme étrangère, produira des anticorps et activera les cellules T (globules blancs) pour l'attaquer.

Si, par la suite, la personne entre en contact avec le virus SARS-CoV-2, son système immunitaire le reconnaîtra et sera prêt à défendre l'organisme contre lui.

L'ARNm provenant du vaccin ne reste pas dans l'organisme, mais est dégradé peu après la vaccination.

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

Un essai clinique de très grande envergure a montré que Spikevax, administré en deux doses, était efficace dans la prévention de la COVID-19 chez les personnes de plus de 18 ans. L'essai portait sur environ 30 000 personnes au total. La moitié d'entre elles a reçu le vaccin et l'autre moitié a reçu des injections factices. Les personnes ne savaient pas si elles avaient reçu le vaccin ou les injections factices.

L'efficacité a été calculée chez environ 28 000 personnes âgées de 18 à 94 ans ne présentant aucun signe d'infection antérieure.

L'essai a montré une réduction de 94,1 % du nombre de cas symptomatiques de COVID-19 chez les personnes ayant reçu le vaccin (sur les 14 134 personnes vaccinées, 11 ont contracté la COVID-19 avec symptômes) par rapport aux personnes ayant reçu des injections factices (parmi ces dernières, 185 sur 14 073 ont contracté la COVID-19 avec symptômes), ce qui signifie que le vaccin a montré une efficacité de 94,1 % dans le cadre de l'essai. L'essai a également démontré une efficacité de 90,9 % chez les participants exposés à un risque de COVID-19 sévère, y compris chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique, d'une maladie cardiaque, d'obésité, d'une maladie du foie, de diabète ou d'une infection par le VIH.

Les effets de Spikevax ont également été examinés dans le cadre d'une étude portant sur plus de 3 000 enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans. L'étude a montré que Spikevax induisait une réponse en anticorps chez les jeunes âgés de 12 à 17 ans comparable à celle observée chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans), d'après la mesure du taux d'anticorps contre le SARS-CoV-2. De plus, aucun des 2 163 enfants ayant reçu le vaccin n'a développé la COVID-19, contre quatre des 1 073 enfants ayant reçu une injection factice. Ces résultats ont permis de conclure que l'efficacité de Spikevax chez les enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans est similaire à celle observée chez les adultes.

Une autre étude portant sur des enfants âgés de 6 à 11 ans a montré que Spikevax induisait une réponse en anticorps au sein de ce groupe d'âge comparable à celle observée chez de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans), d'après la mesure du taux d'anticorps contre le SARS-CoV-2. Ces résultats indiquent que l'efficacité de Spikevax chez les enfants âgés de 6 à 11 ans est similaire à celle observée chez les adultes.

Une autre étude a montré qu'une dose supplémentaire de Spikevax permettait d'augmenter la capacité à produire des anticorps contre le SARS-CoV-2 chez les patients ayant reçu une greffe d'organe et dont le système immunitaire était sévèrement affaibli.

D'autres données ont montré une augmentation des taux d'anticorps lorsqu'une dose de rappel était administrée après la deuxième dose de Spikevax ou après la primo-vaccination par un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral chez des adultes présentant un système immunitaire normal.

Les enfants peuvent-ils être vaccinés avec Spikevax?

Spikevax n'est actuellement pas autorisé chez les enfants de moins de 6 ans.

Les personnes immunodéprimées peuvent-elles être vaccinées avec Spikevax?

Les données relatives aux personnes immunodéprimées sont limitées. Bien que les personnes immunodéprimées soient susceptibles de ne pas répondre aussi bien au vaccin, aucune inquiétude particulière ne prévaut en matière de sécurité. Il n'en demeure pas moins que les personnes immunodéprimées peuvent être vaccinées, car elles sont susceptibles de présenter un risque plus élevé de contracter la COVID-19.

Les personnes sévèrement immunodéprimées peuvent recevoir une dose supplémentaire de Spikevax, au moins 28 jours après leur deuxième dose.

Les femmes enceintes ou allaitantes peuvent-elles être vaccinées avec Spikevax?

Spikevax peut être utilisé au cours de la grossesse. Une grande quantité de données relatives aux femmes enceintes vaccinées par Spikevax durant le deuxième ou le troisième trimestre de leur grossesse ont été analysées et n'ont révélé aucun signe de complications de la grossesse. Bien que les données disponibles chez les femmes au cours du premier trimestre de la grossesse soient plus limitées, aucun risque accru de fausse couche n'a été observé.

Spikevax peut être utilisé pendant l'allaitement. Les données concernant les femmes qui allaitent après la vaccination n'ont pas montré de risque d'effets indésirables chez les nourrissons allaités.

Les personnes allergiques peuvent-elles être vaccinées avec Spikevax?

Les personnes qui savent déjà qu'elles sont allergiques à l'un des composants du vaccin mentionnés à la rubrique 6 de la notice ne doivent pas recevoir le vaccin.

Des réactions allergiques (hypersensibilité) ont été observées chez des personnes recevant le vaccin. Il s'est produit un très faible nombre de cas d'anaphylaxie (réaction allergique grave). Par conséquent, comme pour tous les vaccins, Spikevax doit être administré sous surveillance médicale étroite et un traitement médical approprié doit être disponible en cas de réactions allergiques. Les personnes présentant une réaction allergique grave lors de l'administration de la première dose de Spikevax ne doivent pas recevoir la seconde dose.

Quelle est l'efficacité de l'action de Spikevax chez les personnes d'origine ethnique et de sexe différents?

L'essai clinique incluait des personnes d'origine ethnique et de sexe différents. Le niveau élevé d'efficacité a été maintenu pour tous les sexes et groupes ethniques

Quels sont les risques associés à l'utilisation de Spikevax?

Les effets indésirables les plus couramment observés avec Spikevax sont généralement légers ou modérés et s'améliorent dans les quelques jours suivant la vaccination. Il s'agit notamment des effets suivants: rougeur, douleur et gonflement au site d'injection, fatigue, frissons, fièvre, gonflement ou sensibilité des ganglions lymphatiques sous les bras, maux de tête, douleurs musculaires et articulaires, nausées (envie de vomir) et vomissements. Ils peuvent toucher plus d'une personne sur 10.

De l'urticaire et une éruption cutanée au site d'injection (survenant parfois plus d'une semaine après l'injection), ainsi qu'une éruption cutanée et des diarrhées peuvent toucher moins d'une personne sur 10. Des démangeaisons au site d'injection, des vertiges et des douleurs abdominales peuvent toucher moins d'une personne sur 100. Un gonflement du visage, qui peut affecter les personnes ayant reçu des injections cosmétiques faciales dans le passé, une faiblesse musculaire d'un côté du visage (paralysie faciale périphérique aiguë) et une hypoesthésie (sensation réduite au toucher, à la douleur et à la température) peuvent toucher moins d'une personne sur 1 000.

Des cas de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la membrane qui entoure le cœur) peuvent survenir chez jusqu'à une personne sur 10 000.

Un très petit nombre de cas d'érythème polymorphe (plaques rouges sur la peau avec un centre rouge foncé et des anneaux rouges plus pâles) sont survenus. Des réactions allergiques sont également survenues chez des personnes recevant le vaccin, parmi lesquelles un très faible nombre de cas de réactions allergiques graves (anaphylaxie). Comme pour tous les vaccins, Spikevax doit être administré sous surveillance étroite et un traitement médical approprié doit être disponible.

Pourquoi Spikevax est-il autorisé dans l'UE?

Spikevax offre un niveau élevé de protection contre la COVID-19, ce qui est une nécessité cruciale dans la situation actuelle de pandémie. L'essai principal a montré que le vaccin présente une efficacité de 94,1 % chez l'adulte; l'efficacité de Spikevax chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans est similaire à celle observée chez les adultes. La plupart des effets indésirables sont d'une gravité légère à modérée et disparaissent au bout de quelques jours.

Par conséquent, l'Agence européenne des médicaments a estimé que les bénéfices de Spikevax sont supérieurs à ses risques et a autorisé l'utilisation de ce médicament au sein de l'UE.

Une «autorisation de mise sur le marché conditionnelle» a été délivrée pour Spikevax. Cela signifie que des preuves supplémentaires, à fournir par la société, sont attendues pour ce vaccin (voir ci-dessous). L'Agence examinera toute nouvelle information disponible et, le cas échéant, procédera à la mise à jour du présent aperçu.

Quelles informations sont encore en attente au sujet de Spikevax?

Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle ayant été délivrée pour Spikevax, la société qui commercialise Spikevax fournira les résultats finaux des deux essais cliniques, qui se poursuivront jusqu'à la fin de l'année 2022, ainsi que de l'essai portant sur les enfants âgés de 6 à 11 ans. Ces essais et d'autres études, notamment des [études indépendantes](#) portant sur les vaccins contre la COVID-19 coordonnées par les autorités de l'UE, fourniront davantage d'informations sur la sécurité à long terme et les bénéfices du vaccin.

La société réalisera également des études afin de fournir une assurance supplémentaire sur la qualité pharmaceutique du vaccin à mesure que sa fabrication continuera d'être intensifiée.

Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Spikevax ?

Les recommandations et les précautions à observer par les professionnels de santé et les patients pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Spikevax ont été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice.

Un [plan de gestion des risques \(PGR\)](#) concernant Spikevax est également en place et contient des informations importantes sur la sécurité du vaccin ainsi que la manière de recueillir des informations supplémentaires et de réduire autant que possible tout risque potentiel.

Des mesures de sécurité sont mises en œuvre pour Spikevax, conformément au [plan de surveillance de la sécurité des vaccins contre la COVID-19 de l'UE](#), afin de veiller à ce que les nouvelles informations relatives à la sécurité soient rapidement collectées et analysées. La société qui commercialise Spikevax fournira des rapports de sécurité réguliers.

Comme pour tous les médicaments, les données sur l'utilisation de Spikevax sont surveillées en permanence. Les effets indésirables rapportés avec Spikevax sont soigneusement évalués et toutes les mesures nécessaires sont prises pour protéger les patients.

Autres informations relatives à Spikevax:

Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle valide dans toute l'UE a été délivrée pour COVID-19 Vaccine Moderna, le 6 janvier 2021.

Le vaccin a changé de nom le 22 juin 2021 et s'appelle désormais Spikevax.

Des informations complémentaires sur les vaccins contre la COVID-19, telles que la durée escomptée de protection contre l'infection ou les formes graves de la maladie, l'association de différents vaccins et la vaccination après guérison de la COVID-19, sont disponibles sur la [page concernant les principaux faits liés aux vaccins contre la COVID-19](#).

Des informations sur Spikevax sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna

Dernière mise à jour du présent aperçu: 02-2022.

Bibliographie

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
2. Réglementation relative aux AMM et Enregistrements - ANSM [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/reglementation-relative-aux-amm>
3. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>
4. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001) [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20091005&from=SV>
5. Procédures AMM Dr DHANANI [Internet] [cité 13 fév 2022] Module 5 dossier d'enregistrement du medicament.pdf. 2021 oct. <https://www.studocu.com/fr/document/universite-paris-saclay/recherche-developpement-et-enregistrement-du-medicament-demarche-qualite/ue70-module-5-dossier-denregistrement-du-mdt/1835520>
6. eSubmission: Projects [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur : <http://esubmission.ema.europa.eu/ectd/>
7. Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. Journal officiel n° L 159 du 27/06/2003 p. 0046 - 0094; OPOCE; 2003 [cité 5 avr 2022]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32003L0063>
8. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/mission>
9. ich-guideline-m4-r4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use_en.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m4-r4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use_en.pdf
10. Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use Presentation and

format of the dossier Common Technical Document (CTD) [Internet]. [cité 13 févr 2022].

Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/ctd_05-2008_en_0.pdf

11. Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD) [Internet]. [cité 13 févr 2022].

Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/ctd_05-2008_en_0.pdf

12. Introducing DADI - [cité 25 mars 2022] - The Digital Application Dataset Integration Network Project to replace electronic application forms. : 23.

13. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/ctd>

14. ICH Official web site : ICH eCTD [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur : <https://ich.org/page/ich-electronic-common-technical-document-ectd-v322-specification-and-related-files>

15. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67) [Internet]. 2022 mars. Report No.: JO L 311 du 28.11.2001. [cité 9 mars 2022] Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20091005&from=SV>

16. Frias Z. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. :34 [cité 9 mars 2022].

17. Volume 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER 1 MARKETING AUTHORISATION July 2019 [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf

18. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L5121-1 à L5121-21) - Légifrance [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171366/>

19. european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure-document_en.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure-document_en.pdf

20. European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-generic-hybrid->

applications_en.pdf

21. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
22. règlement-ce-n°7262004.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.sedlex.fr/wp-content/uploads/2015/08/r%C3%A8glement-ce-n%C2%B07262004.pdf>
23. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
24. Article L5121-10-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689897/
25. EUR-Lex - Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments [Internet]. Journal officiel n° L 182 du 02/07/1992 p. 0001 - 0005 ; édition spéciale finnoise : chapitre 13 tome 23 p. 0078 ; édition spéciale suédoise : chapitre 13 tome 23 p. 0078 ; OPOCE ; [cité 25 mars 2022]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31992R1768>
26. RÈGLEMENT (CE) No 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1) [Internet]. 2022 mars. Report No.: JO L 378 du 27.12.2006. [cité 25 mars 2022] Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1901-20190128&from=EN>
27. min K 1 novembre 2021 à 10 h 32. Procédure AMM et CCP – Sedlex – La procédure française (INPI) [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.sedlex.fr/en/patents-in-france/la-procedure-amm-et-les-ccp/>
28. european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf
29. Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

[Internet]. 1993 [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/1993/2309/oj>

30. Volume 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER 1 MARKETING AUTHORISATION July 2019 [Internet]. 2019 juill [cité 9 mars 2022]. Report No.: Revision 11. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf

31. Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD) [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/ctd_05-2008_en_0.pdf

32. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L nov 13, 2007. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>

33. European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure [Internet]. 2022 févr. [cité 13 févr 2022] Report No.: MA/821278/2015. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en-0.pdf

34. RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1) [Internet]. 2022 mars. [cité 9 mars 2022] Report No.: JO L 136 du 30.4.2004. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605&from=IT>

35. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L déc 12, 2006. [cité 28 mars 2022] Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/eng>

36. European Medicines Agency Guidance for Applicants seeking scientific advice and protocol assistance [Internet]. 2022 mars. [cité 28 mars 2022] Report No.: EMA/4260/2001 Rev. 12. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice->

protocol-assistance_en.pdf?fbclid=IwAR2

bEwkCQ5wEsQ964Took7oC4xsa_Ls1lM83WnX8UMJUYtb0y_o_iWHss

37. Flow Diagram of EMA Scientific Advice Procedure.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2022].

Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>

38. Médicament pédiatrique : plan d’investigation pédiatrique [Internet]. EUPATI Toolbox. 2016 [cité 11 mars 2022]. Disponible sur : <https://toolbox.eupati.eu/resources/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/?lang=fr>

39. EUR-Lex - 32004R0726 - FR - Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 [Internet]. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0001 - 0033; OPOCE; [cité 11 mars 2022]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004R0726&from=IT>

40. Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure [Internet]. EMA ; 2022 mars. [cité 28 mars 2022] Report No.: EMA/CHMP/287710/2014 – Rev. 6. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-acceptability-names-human-medicinal-products-processed-through-centralised-procedure_en.pdf

41. Joint NRG/EFPIA Workshop on Invented names [Internet]. EMA ; 2022 mars. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/invented-name-review-group-nrg-2005-2006-zaide-frias_en.pdf

42. EMA. Obtaining an EU marketing authorisation, step-by-step [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 30 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step>

43. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004 [Internet]. EMA; 2022 mars p. 8. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-procedure-accelerated/2004_en.pdf?fbclid=IwAR14Y-_J4wYnJy9DBAj4z1-m4Akh_qdsh2sBGDbEyBPUVn_Eu5SSBujo0zw

44. Schneider CK, Schäffner-Dallmann G. Typical pitfalls in applications for marketing authorization of biotechnological products in Europe. Nat Rev Drug Discov. nov

2008;7(11):893-9.[cité 30 mars 2022].

45. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines. [Internet]. EMA ; 2021 sept [cité 25 mars 2022]. Report No.: EMA/213341/2020 Rev.31. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf

46. RÈGLEMENT (CE) No 507/2006 DE LA COMMISSION du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil [Internet]. CE ; 2006 mars [cité 25 mars 2022]. Report No.: RÈGLEMENT (CE) No 507/2006 DE LA COMMISSION du 29 mars 2006. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R0507>

47. Agence européenne des médicaments : À propos de l'Agence [Internet]. EMA ; 2019 nov [cité 26 mars 2022]. Report No.: novembre 2019 EMA/338312/2016 Rév. 3. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_fr.pdf

48. presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf [Internet]. EMA ; 2022 mars. [cité 30 mars 2022] Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf

49. Renforcement du rôle de l'Agence européenne des médicaments [Internet]. European Commission - European Commission. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_22_543

50. Nos missions - Médicaments princeps - ANSM [Internet]. ANSM ; 2022 mars [cité 25 mars 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps>

51. ANNEXES DE LA TROISIÈME PARTIE (Articles Annexe 31-1 à Annexe 31-2) - Légifrance [Internet]. Règlement sanitaire international mentionné à l'article D. 3115-8 adopté par la cinquante-huitième assemblée mondiale de la santé le 23 mai 2005. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006132371/2012-03-22/>

52. About the virus - Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2022 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel->

coronavirus-2019-ncov

53. Human medicines highlights 2019. [Internet]. EMA; 2019 [cité 30 mars 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2019_en.pdf
54. HUMAN MEDICINES HIGHLIGHTS 2020 [Internet]. EMA; 2020 [cité 30 mars 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2020_en.pdf
55. Human Medicines Highlights 2021 [Internet]. EMA; 2021 [cité 30 mars 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2021_en.pdf
56. Moderna Our Story [Internet]. Moderna. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.modernatx.com/en-US/about-us/our-story>
57. Nouvelle L. La course victorieuse des vaccins à ARN messager. 22 déc 2020 [cité 8 avr 2022] ; Disponible sur : <https://www.usinenouvelle.com/article/2020-en-technos-la-course-victorieuse-des-vaccins-a-arn-messager.N1810272>
58. EMA plan for emerging health threats [Internet]. EMA ; 2018 déc [cité 2 avr 2022]. Report No.: EMA/863454/2018. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf
59. Décision n ° 1082/2013/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 octobre 2013 relative aux menaces transfrontières graves sur la santé et abrogeant la décision n ° 2119/98/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L oct 22, 2013. [cité 02 avr 2022]. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/dec/2013/1082/oj/fra>
60. COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
61. EMA. EMA to support development of vaccines and treatments for novel coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 3 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-support-development-vaccines-treatments-novel-coronavirus-disease-covid-19>
62. Article L3131-15 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043911599/
63. Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF) [Internet]. EMA ; 2021 juin [cité 2 avr 2022]. Report No.: EMA/166423/2020 Rev. 11. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19_en.pdf

19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf

64. EMA. COVID-19: how EMA fast-tracks development support and approval of medicines vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 2 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-how-ema-fast-tracks-development-support-approval-medicines-vaccines>
65. HMA/EMA statement on approval of vaccines [Internet]. HMA; 2020 nov [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: [HMA-EMA_statement_on_approval_of_vaccines_20201120.pdf](#)
66. Assessment report COVID-19 Vaccine Moderna - Common name: COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside-modified) - Procedure No. EMEA/H/C/005791/0000 [Internet]. EMA ; 2021 mars [cité 2 avr 2022]. Report No.: EMA/15689/2021 Corr.1*1. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf
67. European Medicines Agency decision P/0481/2020 of 30 November 2020 on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral for mRNA that encodes for the pre-fusion stabilized spike glycoprotein of SARS-CoV-2 (mRNA-1273) (EMEA-002893-PIP01-20) [Internet]. EMA; 2020 nov p. 8. Report No.: EMA/639193/2020-European Medicines Agency decision P/0481/2020. [cité 7 avr 2022] Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0481/2020-ema-decision-30-november-2020-agreement-paediatric-investigation-plan-granting-deferral-mrna_en.pdf
68. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring | European Medicines Agency [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>
69. Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique» [Internet]. OJ L avr 27, 2000. [cité 8 avr 2022] Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/847/oj/fra>
70. DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION du 6.1.2021 portant autorisation de mise sur le marché conditionnelle conformément au règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil pour le médicament à usage humain « COVID-19 Vaccine Moderna - Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 ». [Internet]. 2022 janv [cité 3 avr 2022]. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/health/documents/community>

register/2021/20210106150575/dec_150575_fr.pdf

71. Vaccine Moderna COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified) - 6 January 2021 - EMA/704372/2020 - EMEA/H/C/005735 [Internet]. EMA ; 2021 janv [cité 3 avr 2022]. Report No.: EMA/704372/2020-EMEA/H/C/005735. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-covid-19-vaccine-moderna_en.pdf

72. Annexes AMM Spikevax [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf

73. Dossier thématique - Un dispositif de surveillance renforcée - ANSM [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/un-dispositif-de-surveillance-renforcee>

74. Questions and answers on labelling flexibilities for COVID19 vaccines - Quality Review of Documents (QRD) group [Internet]. EMA ; 2021 déc [cité 3 avr 2022]. Report No.: EMA/747041/2021 rev.31. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-labelling-flexibilities-covid-19-vaccines_en.pdf

75. Spikevax - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [Internet]. EMA ; 2022 mars [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-procedural-steps-taken-scientific-information_en.pdf

76. Procedural guidance for variant strain(s) update to vaccines intended for protection against Human coronavirus [Internet]. EMA; 2021 déc [cité 8 avr 2022] p. 7. Report No.: EMA/175959/2021 Rev.1 Human Medicines Division. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-guidance-variant-strains-update-vaccines-intended-protection-against-human-coronavirus_en.pdf?fbclid=IwAR02ABm9aT28YJBjBmLuFRzuq0raX8tN3N6h93ZrQ44f8DM1MDRK1zCW5Co

77. RÈGLEMENT (CE) No 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. [Internet]. Legifrance ; 2008 nov [cité 8 avr 2022]. Report No.: (JO L 334 du 12.12.2008). Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1234-20130804&from=LV>

78. Article L161-37 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 8 avr 2022].

- Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042698779/
79. Covid-19 : la HAS précise la place de Spikevax® dans la stratégie vaccinale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale
80. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 18 févr 2022;71(7):255-63.
81. EMA. ECDC and EMA issue advice on fourth doses of mRNA COVID-19 vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-issue-advice-fourth-doses-mrna-covid-19-vaccines>