

Consultation sur

les modalités de présentation et contenu du dossier de demande d'autorisation d'utilisation d'un médicament à base de cannabis

Le dossier de demande d'autorisation se présente au format du Common Technical Document (CTD) organisé en 5 modules.

Module 1 : Données administratives

1.0 : Lettre de demande d'autorisation signée

Le nom et l'adresse du futur titulaire de l'autorisation et, le cas échéant, ceux de l'entreprise exploitant le médicament ;

Le nom du médicament qui répond aux dispositions prévues aux articles R. 5121-2 et R. 5121-3.

1.1 : Table des matières

1.2 : Formulaire de demande d'autorisation

Sont annexés au formulaire de demande :

- la preuve d'acquiescement de la redevance ;
- la preuve d'établissement du titulaire de l'autorisation dans l'Espace économique européen ;
- l'autorisation d'ouverture de l'exploitant établi en Europe ;
- la lettre d'autorisation de communication au nom du Titulaire/Exploitant si le demandeur est différent du titulaire et de l'exploitant ;
- Le logigramme des différents opérateurs intervenant depuis la culture de la plante jusqu'à la libération des lots de produit fini ;
- Lorsque la production de la plante a lieu en France, la copie de l'autorisation délivrée par l'ANSM de culture et de détention de la plante de cannabis à des fins médicales, prévue à l'article R. 5132-86 II et III du code de la santé publique, accordée aux établissements mentionnés aux articles L. 5124-1 et L. 5138-1 fabriquant la matière première à usage pharmaceutique ;
- Lorsque la production de la plante a lieu hors territoire français, la copie de l'autorisation de culture et de détention selon la réglementation du pays producteur ;
- L'engagement du (des) producteur(s) de substance active (drogue végétale/extrait) à informer le demandeur de toute modification substantielle concernant le procédé de fabrication ou les spécifications de la substance active (drogue végétale/extrait) ;
- Une copie des décisions autorisant la fabrication du produit fini, le contrôle qualité, le conditionnement primaire et secondaire, la libération des lots et le stockage du médicament concerné et délivrées, selon le cas, soit en vertu de la législation nationale du fabricant, soit en application des articles R. 5124-6, R. 5124-7 et R. 5124-10, ou, le cas échéant, copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision ;
- Pour les sites localisés dans un pays tiers et intervenant dans la fabrication, le contrôle ou le conditionnement du produit fini, le certificat BPF datant de moins de 3 ans, établi par une autorité compétente européenne, et mentionnant les formes pharmaceutiques et les opérations pharmaceutiques concernées ;
- l'engagement du demandeur à respecter l'obligation de mise en place par le titulaire de l'autorisation d'un recueil des données de suivi des patients traités ;
- Une copie des autorisations obtenues pour ce médicament, soit dans un autre Etat membre de l'Union européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, soit dans un pays tiers, accompagnées des résumés des caractéristiques du produit et des notices lorsque les autorisations ont été obtenues dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

- La liste des Etats membres de l'Union européenne ou Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen dans lesquels des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour le même médicament ont été déposées et sont à l'examen, accompagnée des résumés des caractéristiques du produit et des notices proposés ;
- Une copie des décisions de refus d'autorisation de ce médicament intervenues dans un Etat membre de l'Union européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou dans un pays tiers, accompagnée de leurs motifs ;
- Une déclaration attestant que le fabricant du médicament a vérifié que le fabricant de la substance active a respecté les bonnes pratiques de fabrication en effectuant des audits. (audit sur site daté de moins de 3 ans).
Cette déclaration mentionne la date de l'audit et atteste que les résultats obtenus permettent d'affirmer que la fabrication est conforme aux bonnes pratiques de fabrication ;
- La copie de la lettre d'accès au dossier confidentiel de la substance active (Active Substance Master File (ASMF) ou Drug Master File et la copie de la partie ouverte (ou Applicant's Part) ;
- Une attestation NF EN 14375 "Emballages non refermables à l'épreuve des enfants pour produits pharmaceutiques - exigences et essais" ou NF EN ISO 8317 "Emballage à l'épreuve des enfants - Exigences et méthodes d'essai pour les emballages refermables" le cas échéant.

1.3 : Information produit

1.3.1 RCP, notice, étiquetage :

Le projet de résumé des caractéristiques du produit établi conformément à l'arrêté prévu à l'article R. 5121-21, ainsi que le projet de notice et d'étiquetage.

La ou les indications thérapeutiques demandées sont conformes à celles fixées par l'arrêté mentionné au premier alinéa du 4° de l'article L. 5121-1.

1.3.2 : Maquettes

Une ou plusieurs maquettes du conditionnement extérieur et du conditionnement primaire.

1.3.4 : Test de lisibilité

Les résultats de l'évaluation portant sur la lisibilité, la clarté et la facilité d'utilisation de la notice, réalisée en coopération avec des groupes cibles de patients.

1.4 : Information concernant les experts

1.4.1 : qualité

1.4.2 : non clinique

1.4.3 : clinique

1.6 : Evaluation du risque environnemental

Le demandeur fournit un justificatif pour indiquer que selon la ligne directrice « Evaluation du risque environnemental pour les médicaments à usage humain », les médicaments à base de plantes sont dispensés de réaliser un ERA.

1.6.1 : organisme non génétiquement modifié

1.6.2 : organisme génétiquement modifié

1.8 Informations relatives à la pharmacovigilance

1.8.1 : Système de pharmacovigilance

Un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du futur titulaire de l'autorisation ou de l'entreprise exploitant le médicament et comprenant les éléments suivants :

- Une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste que le futur titulaire de l'autorisation ou l'entreprise exploitant le médicament dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;
- L'Etat membre dans lequel la personne qualifiée réside et exerce ses activités ;
- Les coordonnées de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance ;

- Une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste que le futur titulaire de l'autorisation ou l'entreprise exploitant le médicament dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités qui lui incombent en matière de pharmacovigilance ;
- L'adresse du lieu de conservation du dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné.

1.8.2 : Système de gestion du risque

Un résumé décrivant le système de gestion du risque du futur titulaire de l'autorisation ou de l'entreprise exploitant le médicament et comprenant l'adresse du lieu de conservation du dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné.

Module 2

- 2.1 Table globale des matières
- 2.2 Introduction
- 2.3 Résumé global 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 Résumé écrit de pharmacocinétique
 - 2.6.3 Résumé écrit de toxicologie
- 2.7 Résumé clinique
 - 2.7.1 Résumé des études de pharmacologie clinique
 - 2.7.2 Résumé de la sécurité clinique

Module 3 : Qualité

- 3.1. Table des matières
- 3.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux
 - 3.2.S. Substance active
 - 3.2.S.1. Information générale
 - 3.2.S.1.1 Nomenclature : Information sur la nomenclature de la drogue végétale ou matière première de départ (nom scientifique (genre, espèce, variété et auteur) et chimiotype si applicable, partie de plante utilisée, définition de la drogue végétale, autres dénominations)
 - 3.2.S.1.2 Structure : information sur la drogue végétale / préparation de drogue végétale (la forme physique, les constituants à activité thérapeutique connue ou des marqueurs (formule, masse relative et structure moléculaire) et autres constituants).
 - 3.2.S.1.3 Propriétés générales : les caractères organoleptiques et physico-chimiques
 - 3.2.S.2 Fabrication
 - 3.2.S.2.1 Fabricant :
 - pour la drogue végétale (nom, adresse et responsabilité de chaque producteur, fournisseur ou site impliqué dans la production, la cueillette et le contrôle),
 - pour la préparation de drogue végétale (nom, adresse et responsabilité de chaque site de production et de contrôle)
 - 3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication :
 - Drogue végétale (origine géographique, mode de culture et cueillette, traitements chimiques / physiques pré et post cueillette, mode de séchage et stockage, taille de lot)
 - Préparation de drogue végétale (description détaillée du procédé (incluant le diagramme) des étapes d'obtention de la substance active avec les données quantitatives en drogue végétale, solvants, réactifs et excipient(s) ou adjuvant(s) de l'extrait, pour une taille de lot)
 - 3.2.S.2.3 Contrôle des matières premières de la substance active : drogue végétale (v. 3.2.S.4.), solvants, excipient(s) (ajustement du titre de l'extrait)
 - 3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
 - 3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation du procédé

3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication: description synthétique du développement de la drogue végétale / préparation de drogue végétale si applicable, prenant en compte la voie d'administration et l'usage.

3.2.S.3 Caractérisation de la ou des substances actives

3.2.S.3.1 Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques : information sur la drogue végétale (botanique, macroscopique, microscopique, caractérisation physico-chimique et activité biologique si nécessaire), sur la préparation de drogue végétale (caractérisation phyto et physico-chimiques et activité biologique si nécessaire)

3.2.S.3.2 Impuretés:

- Drogue végétale (contaminants potentiels dus à la production de la drogue végétale et des traitements avant cueillette (résidus de pesticides, agents de fumigation, métaux lourds, aflatoxines, ochratoxine A, contaminants microbiens, radioactivité, produits de dégradation lors du stockage ou résultats de traitement de décontamination))

- Préparation de drogue végétale (contaminants potentiels liés à la production de la drogue végétale, solvants résiduels)

3.2.S.4 Contrôle de la ou des substances actives

3.2.S.4.1 Spécifications

3.2.S.4.2 Procédures analytiques

3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques

3.2.S.4.4 Analyse de lots

3.2.S.4.5 Justification des spécifications

3.2.S.5 Normes ou substances de référence

3.2.S.6 Conditionnement et système de fermeture de la substance active

3.2.S.7 Stabilité de la ou des substances actives

3.2.S.7.1 Résumé et conclusion concernant la stabilité

3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post-autorisation et engagement sur ce protocole

3.2.S.7.3 Données sur la stabilité

3.2.2 3.2.P Produit fini

3.2.P.1 Description et composition du produit fini

3.2.P.2 Développement pharmaceutique

3.2.P.2.1 Composants du produit fini

3.2.P.2.1.1 Substance active

3.2.P.2.1.2 Excipients

3.2.P.2.2 Produit fini

3.2.P.2.2.1 développement de la formulation

3.2.P.2.2.2 Surdosages

3.2.P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques

3.2.P.2.3 Développement du procédé de fabrication

3.2.P.2.4 Conditionnement et système de fermeture

3.2.P.2.5 Qualité microbiologique

3.2.P.2.6 Compatibilité

3.2.P.3 Fabrication du produit fini

3.2.P.3.1 Fabricant(s) (nom et adresse du site de fabrication, conditionnement et contrôle)

3.2.P.3.2 Formule de fabrication du lot

3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et contrôles en cours

3.2.P.3.4 Contrôle des étapes critiques et intermédiaires

3.2.P.3.5 Validation et /ou évaluation du procédé

3.2.P.4 Contrôle des excipients

3.2.P.4.1 Spécifications

3.2.P.4.2 Procédures analytiques

3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques

3.2.P.4.4 Justifications des spécifications

3.2.P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale

3.2.P.4.6 Excipients nouveaux

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 Analyses des 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 Conditionnement et fermeture du produit fini
- 3.2.P.8 Stabilité du produit fini
 - 3.2.P.8.1 Résumé et conclusion concernant la stabilité
 - 3.2.P.8.2 Protocole de stabilité post-autorisation et engagement sur ce protocole
 - 3.2.P.8.3 Données sur la stabilité
- 3.2.A.3 Nouvel excipient
- 3.2.R Informations régionales : programme de validation du procédé de fabrication du produit fini, dispositifs médicaux, certificat(s) de conformité à la Ph. Eur., certificat de conformité TSE/BSE

Module 4 : Non clinique

- 4.1 Table des matières
- 4.2 Rapports d'études
 - 4.2.1 Pharmacologie
 - 4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire
 - 4.2.1.2 Pharmacodynamie primaire
 - 4.2.1.3 Pharmacologie de sécurité
 - 4.2.1.4 Interactions pharmacodynamiques
 - 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 Toxicité
 - 4.2.3.1 Toxicité par administration en dose unique
 - 4.2.3.2 Toxicité par administration en doses répétées
 - 4.2.3.3 Génotoxicité
 - 4.2.3.4 Carcinogénicité
 - 4.2.3.5 Toxicité sur la reproduction et le développement
 - 4.2.3.6 Tolérance locale
 - 4.2.3.7 Autres études de toxicité
- 4.3 Références bibliographiques

Module 5 : Clinique

Dans la mesure où les indications revendiquées doivent être conformes à celles fixées par l'arrêté mentionné au premier alinéa du 4° de l'article L. 5121-1, aucune donnée clinique d'efficacité n'est à fournir dans le dossier de demande.

- 5.1 Table des matières
- 5.2 Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableaux
- 5.3 Rapports d'études cliniques
 - 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 de sécurité

5.3.6 Rapports sur l'expérience après mise sur le marché de ce médicament dans d'autres pays

Lorsqu'une autorisation est obtenue pour ce médicament, soit dans un autre Etat membre de l'Union européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, soit dans un pays tiers, les résumés des informations de sécurité comprenant les données qui figurent dans les rapports périodiques actualisés de sécurité, lorsqu'ils sont disponibles, et les notifications d'effets indésirables suspectés sont versés.

5.4 Références bibliographiques

PROJET