Ce document constitue un outil de documentation et n'engage pas la responsabilité des institutions

►**B** **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)

Modifiée par:

		Journal officiel		
		n°	page	date
►**M1**	Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003	L 33	30	8.2.2003
►**M2**	Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003	L 159	46	27.6.2003
►**M3**	Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004	L 136	85	30.4.2004
►**M4**	Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004	L 136	34	30.4.2004
►**M5**	Règlement (CE) nº 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006	L 378	1	27.12.2006
►**M6**	Règlement (CE) nº 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007	L 324	121	10.12.2007
►**M7**	Directive 2008/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008	L 81	51	20.3.2008

Rectifié par:

►**C1**	Rectificatif, JO L 87 du 31.3.2009, p. 174 (1394/2007)

▼B

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 PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis du Comité économique et social ([1]),

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité ([2]),

considérant ce qui suit:

(1) La directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments ([3]), la directive 75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments ([4]), la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ([5]), la directive 89/342/CEE du Conseil du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments immunologiques consistant en vaccins, toxines, sérums ou allergènes ([6]), la directive 89/343/CEE du Conseil du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques ([7]), la directive 89/381/CEE du Conseil du 14 juin 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et prévoyant des dispositions spéciales pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains ([8]), la directive 92/25/CEE du Conseil du 31 mars 1992 concernant la distribution en gros des médicaments à usage humain ([9]), la directive 92/26/CEE du Conseil du 31 mars 1992 concernant la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain ([10]), la directive 92/27/CEE du Conseil du 31 mars

([1]) JO C 368 du 20.12.1999, p. 3.
([2]) Avis du Parlement européen du 3 juillet 2001 (non encore publié au Journal officiel) et décision du Conseil du 27 septembre 2001.
([3]) JO 22 du 9.2.1965, p. 369/65. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22).
([4]) JO L 147 du 9.6.1975, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 1999/83/CE de la Commission (JO L 243 du 15.9.1999, p. 9).
([5]) JO L 147 du 9.6.1975, p. 13. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2000/38/CE de la Commission (JO L 139 du 10.6.2000, p. 28).
([6]) JO L 142 du 25.5.1989, p. 14.
([7]) JO L 142 du 25.5.1989, p. 16.
([8]) JO L 181 du 28.6.1989, p. 44.
([9]) JO L 113 du 30.4.1992, p. 1.
([10]) JO L 113 du 30.4.1992, p. 5.

▼B

1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain ([1]), la directive 92/28/CEE du Conseil du 31 mars 1992 concernant la publicité faite à l'égard des médicaments à usage humain ([2]) et la directive 92/73/CEE du Conseil du 22 septembre 1992 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments et fixant des dispositions complémentaires pour les médicaments homéopathiques ([3]), ont été modifiées à plusieurs reprises et de façon substantielle. Il convient dès lors, pour des raisons de rationalité et de clarté, de procéder à la codification desdites directives en les regroupant en un texte unique.

(2) Toute réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.

(3) Toutefois ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de médicaments au sein de la Communauté.

(4) Les disparités de certaines dispositions nationales, et notamment des dispositions relatives aux médicaments, à l'exclusion des substances ou compositions qui sont des denrées alimentaires, des aliments destinés aux animaux ou des produits d'hygiène, ont pour effet d'entraver les échanges des médicaments au sein de la Communauté et elles ont de ce fait une incidence directe sur le fonctionnement du marché intérieur.

(5) Il importe par suite d'éliminer ces entraves et pour atteindre cet objectif un rapprochement des dispositions dont il s'agit est nécessaire.

(6) En vue de réduire les disparités qui subsistent, il importe, d'une part, de déterminer les règles relatives au contrôle des médicaments et, d'autre part, de préciser les tâches qui incombent aux autorités compétentes des États membres en vue d'assurer le respect des prescriptions légales.

(7) Les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont qu'une signification relative appréciée en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament. Les documents et renseignements qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent démontrer que le bénéfice lié à l'efficacité l'emporte sur les risques potentiels.

(8) Des normes et protocoles pour l'exécution des essais sur les médicaments, qui sont un moyen efficace pour le contrôle de ceux-ci et, partant, pour la sauvegarde de la santé publique, sont de nature à faciliter la circulation des médicaments s'ils fixent des règles communes pour la conduite des essais, la constitution des dossiers et l'instruction des demandes.

(9) L'expérience a montré qu'il convient de mieux préciser encore les cas où les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques ou cliniques n'ont pas à être fournis en vue de l'autorisation d'un médicament essentiellement similaire à un médicament autorisé, tout en veillant à ne pas désavantager les firmes innovatrices.

(10) Cependant des considérations d'ordre public s'opposent à ce que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse.

(11) L'adoption des mêmes normes et protocoles par tous les États membres permettra aux autorités compétentes de se prononcer

([1]) JO L 113 du 30.4.1992, p. 8.
([2]) JO L 113 du 30.4.1992, p. 13.
([3]) JO L 297 du 13.10.1992, p. 8.

▼B

sur la base d'essais uniformisés et en fonction de critères communs, et contribuera par conséquent à prévenir les divergences d'appréciation.

(12) À l'exception des médicaments soumis à la procédure communautaire centralisée d'autorisation prévue par le règlement (CEE) nº 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments [1], une autorisation de mise sur le marché délivrée par une autorité compétente d'un État membre devrait être reconnue par les autorités compétentes des autres États membres, à moins qu'elles aient de sérieux motifs de supposer que l'autorisation du médicament en question puisse présenter un danger pour la santé publique. Dans l'éventualité d'un désaccord entre les États membres sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament, une évaluation scientifique de la question devrait être réalisée au niveau communautaire, afin d'aboutir à une décision unique sur les points litigieux, et contraignante pour les États membres concernés. Cette décision devrait être adoptée selon une procédure rapide prévoyant une coopération étroite entre la Commission et les États membres.

(13) À cette fin, il convient d'instituer un comité des spécialités pharmaceutiques relevant de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le règlement (CEE) nº 2309/93 précité.

(14) La présente directive constitue une étape importante dans la réalisation de l'objectif de la libre circulation des médicaments. Toutefois de nouvelles mesures peuvent s'avérer nécessaires à cette fin, compte tenu de l'expérience acquise, notamment au sein dudit comité des spécialités pharmaceutiques, en vue d'éliminer les obstacles à la libre circulation qui subsistent encore.

(15) Afin de mieux protéger la santé publique et d'éviter la répétition inutile des efforts durant l'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments, les États membres devraient préparer systématiquement des rapports d'évaluation sur chaque médicament qu'ils ont autorisé, et les échanger sur demande. En outre, un État membre devrait pouvoir suspendre l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui est déjà activement examiné par un autre État membre, dans la perspective d'une reconnaissance de la décision prise par ce dernier État membre.

(16) À la suite de la mise en place du marché intérieur, l'exemption des contrôles spécifiques visant à garantir la qualité des médicaments importés des pays tiers ne pourra être accordée que si des arrangements appropriés sont intervenus avec la Communauté, garantissant que les contrôles nécessaires ont été effectués dans le pays exportateur.

(17) Il est nécessaire d'adopter des dispositions spécifiques pour les médicaments immunologiques, homéopathiques, radiopharmaceutiques, ainsi que pour les médicaments dérivés du sang humain ou du plasma humain.

(18) Toutes les règles régissant les médicaments radiopharmaceutiques doivent tenir compte de la directive 84/466/Euratom du Conseil du 3 septembre 1984 fixant les mesures fondamentales relatives à la protection radiologique des personnes soumises à des examens et traitements médicaux [2]. Elles doivent tenir compte également de la directive 80/836/Euratom du Conseil du 15 juillet 1980

[1] JO L 214 du 24.8.1993, p. 1. Règlement modifié par le règlement (CE) nº 649/98 de la Commission (JO L 88 du 24.3.1998, p. 7).

[2] JO L 265 du 5.10.1984, p. 1. Directive abrogée avec effet au 13.5.2000 par la directive 97/43/Euratom (JO L 180 du 9.7.1997, p. 22).

▼B

portant modification des directives fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants ([1]), dont l'objectif est d'assurer la protection des travailleurs ou des patients contre des niveaux excessifs ou inutilement élevés de rayonnements ionisants, particulièrement dans son article 5, point c), selon lequel une autorisation préalable est obligatoire pour l'addition de substances radioactives dans la production et la fabrication des médicaments ainsi que pour l'importation de tels médicaments.

(19) La Communauté soutient pleinement les efforts du Conseil de l'Europe pour promouvoir le don volontaire et non rémunéré de sang ou de plasma, pour tendre vers l'autosuffisance de l'ensemble de la Communauté en matière d'approvisionnement en produits sanguins et pour assurer le respect des principes éthiques dans les échanges de substances thérapeutiques d'origine humaine.

(20) Les règles permettant de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains doivent s'appliquer de la même façon aux établissements publics et privés ainsi qu'au sang et au plasma importés des pays tiers.

(21) Compte tenu des caractéristiques particulières des médicaments homéopathiques, telles leur très faible concentration en principes actifs et la difficulté de leur appliquer la méthodologie statistique conventionnelle relative aux essais cliniques, il apparaît souhaitable de prévoir une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale pour les médicaments homéopathiques mis sur le marché sans indication thérapeutique et sous une forme pharmaceutique et dans un dosage ne présentant pas de risque pour le patient.

(22) Les médicaments antroposophiques décrits dans une pharmacopée officielle et préparés selon une méthode homéopathique sont assimilables, au plan de l'enregistrement et de l'autorisation de mise sur le marché, à des médicaments homéopathiques.

(23) Il convient de fournir en priorité aux utilisateurs de médicaments homéopathiques une indication très claire de leur caractère homéopathique et des garanties suffisantes quant à leur qualité et à leur innocuité.

(24) Les règles relatives à la fabrication, au contrôle et aux inspections des médicaments homéopathiques doivent être harmonisées afin de permettre la circulation dans toute la Communauté de médicaments sûrs et de bonne qualité.

(25) Pour un médicament homéopathique commercialisé avec des indications thérapeutiques ou sous une présentation susceptible de présenter des risques, à mettre en rapport avec l'effet thérapeutique espéré, les règles habituelles de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments devraient être appliquées. Notamment, les États membres possédant une tradition homéopathique doivent pouvoir appliquer des règles particulières pour l'évaluation des résultats des essais visant à établir la sécurité et l'efficacité de ces médicaments, à condition de les notifier à la Commission.

(26) Afin de faciliter la circulation des médicaments et d'éviter que les contrôles effectués dans un État membre ne soient refaits dans un autre État membre, il y a lieu de déterminer les conditions minimales de fabrication et d'importation en provenance de pays tiers et l'octroi de l'autorisation y relative.

([1]) JO L 246 du 17.9.1980, p. 1. Directive modifiée par la directive 84/467/Euratom (JO L 265 du 5.10.1984, p. 4), abrogée avec effet au 13.5.2000 par la directive 96/29/Euratom (JO L 314 du 4.12.1996, p. 20).

▼B

(27) Il importe que, dans les États membres, la surveillance et le contrôle de la fabrication des médicaments soient assurés par une personne répondant à des conditions minimales de qualification.

(28) Avant de délivrer une autorisation de mise sur le marché d'un médicament immunologique ou d'un médicament dérivé du sang humain ou du plasma humain, le fabricant doit démontrer qu'il est capable d'assurer de façon continue la conformité des lots. En ce qui concerne les médicaments dérivés du sang humain ou du plasma humain, il doit en outre démontrer, dans la mesure où le développement de la technique le permet, l'absence de contamination virale spécifique.

(29) Il importe d'harmoniser les conditions de délivrance des médicaments au public.

(30) À cet égard, toute personne qui se déplace dans la Communauté possède le droit d'emporter une quantité raisonnable de médicaments obtenus licitement pour son usage personnel. Il doit aussi être possible, pour une personne établie dans un État membre, de se faire envoyer d'un autre État membre une quantité raisonnable de médicaments destinés à son usage personnel.

(31) Par ailleurs, en vertu du règlement (CEE) n° 2309/93, certains médicaments font l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché. Il convient, dans ce cadre, d'établir la classification en matière de délivrance des médicaments couverts par une autorisation communautaire de mise sur le marché. Il importe donc de fixer les critères sur la base desquels les décisions communautaires seront prises.

(32) Il convient, dès lors, dans un premier temps, d'harmoniser les principes de base applicables à la classification en matière de délivrance des médicaments dans la Communauté ou dans l'État membre concerné, en s'inspirant des principes déjà établis en la matière par le Conseil de l'Europe ainsi que des travaux d'harmonisation réalisés dans le cadre des Nations Unies en ce qui concerne les stupéfiants et les psychotropes.

(33) Les dispositions ayant trait à la classification en matière de délivrance des médicaments ne portent pas atteinte aux dispositions des régimes nationaux de sécurité sociale relatives au remboursement ou au paiement des médicaments soumis à prescription.

(34) De nombreuses opérations de distribution en gros des médicaments à usage humain sont susceptibles de couvrir simultanément plusieurs États membres.

(35) Il y a lieu d'exercer un contrôle sur l'ensemble de la chaîne de distribution des médicaments, depuis leur fabrication ou leur importation dans la Communauté jusqu'à la délivrance au public, de façon à garantir que les médicaments soient conservés, transportés et manipulés dans des conditions adéquates. Les dispositions qu'il convient d'adopter à cette fin faciliteront considérablement le retrait du marché de produits défectueux et permettront de lutter plus efficacement contre les contrefaçons.

(36) Toute personne qui participe à la distribution en gros des médicaments doit être titulaire d'une autorisation particulière. Il convient toutefois de dispenser de cette autorisation les pharmaciens et les personnes qui sont habilitées à délivrer des médicaments au public et qui se limitent à cette activité. Il est toutefois nécessaire, pour assurer le contrôle de l'ensemble de la chaîne de distribution des médicaments, que les pharmaciens et les personnes habilitées à délivrer des médicaments au public conservent des registres indiquant les transactions d'entrée.

(37) L'autorisation doit être soumise à certaines exigences essentielles, dont il revient à l'État membre concerné de vérifier le respect.

▼B

Chaque État membre doit reconnaître les autorisations octroyées par les autres États membres.

(38) Certains États membres imposent aux grossistes qui fournissent des médicaments aux pharmaciens et aux personnes autorisées à délivrer des médicaments au public certaines obligations de service public. Les États membres doivent pouvoir appliquer ces obligations aux grossistes établis sur leur territoire. Ils doivent pouvoir aussi les appliquer aux grossistes des autres États membres à condition de n'imposer aucune obligation plus stricte que celles qu'ils imposent à leurs propres grossistes et dans la mesure où elles peuvent être considérées comme justifiées par des raisons de protection de la santé publique et sont proportionnées par rapport à l'objectif concernant cette protection.

(39) Il convient de préciser les modalités selon lesquelles l'étiquetage doit être réalisé et la notice rédigée.

(40) Les dispositions relatives à l'information des patients doivent assurer un niveau élevé de protection des consommateurs, de façon à permettre une utilisation correcte des médicaments, sur la base d'une information complète et compréhensible.

(41) La mise sur le marché des médicaments dont l'étiquetage et la notice sont réalisés conformément à la présente directive ne doit être interdite ou empêchée pour une raison liée à l'étiquetage ou à la notice.

(42) La présente directive ne doit pas préjuger de l'application des mesures prises en vertu de la directive 84/450/CEE du Conseil du 10 septembre 1984 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de publicité trompeuse ([1]).

(43) Tous les États membres ont en outre adopté des mesures spécifiques concernant la publicité relative aux médicaments. Il existe des disparités entre ces mesures. Ces disparités ont une incidence sur le fonctionnement du marché intérieur, du fait que la publicité diffusée dans un État membre est susceptible de produire des effets dans les autres États membres.

(44) La directive 89/552/CEE du Conseil du 3 octobre 1989 visant à la coordination de certaines dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'exercice d'activités de radiodiffusion télévisuelle ([2]) interdit la publicité télévisuelle pour les médicaments qui sont seulement disponibles sur prescription médicale dans l'État membre de la compétence duquel relève l'organisme de radiodiffusion télévisuelle. Il y a lieu de généraliser ce principe en l'étendant à d'autres médias.

(45) La publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments qui peuvent être délivrés sans prescription médicale pourrait affecter la santé publique si elle était excessive et inconsidérée. Cette publicité, lorsqu'elle est autorisée, doit donc satisfaire à certains critères essentiels qu'il convient de définir.

(46) Par ailleurs, la distribution gratuite d'échantillons au public à des fins promotionnelles doit être interdite.

(47) La publicité des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer contribue à l'information de ces personnes. Il convient cependant de la soumettre à des conditions strictes et à un contrôle effectif, en s'inspirant notamment des travaux réalisés dans le cadre du Conseil de l'Europe.

([1]) JO L 250 du 19.9.1984, p. 17. Directive modifiée par la directive 97/55/CE (JO L 290 du 23.10.1997, p. 18).

([2]) JO L 298 du 17.10.1989, p. 23. Directive modifiée par la directive 97/36/CE (JO L 202 du 30.7.1997, p. 60).

▼B

(48) La publicité relative aux médicaments doit être soumise à un contrôle adéquat et efficace. Il convient, à cet égard, de s'inspirer des mécanismes de contrôle institués par la directive 84/450/CEE.

(49) Les délégués médicaux exercent un rôle important dans la promotion des médicaments. Il convient dès lors de leur imposer certaines obligations, et en particulier l'obligation de remettre à la personne visitée le résumé des caractéristiques du produit.

(50) Les personnes habilitées à prescrire des médicaments doivent être à même d'exercer ces tâches en toute objectivité, sans être influencées par des incitations financières directes ou indirectes.

(51) Il convient que des échantillons gratuits de médicaments puissent être délivrés, dans le respect de certaines conditions restrictives, aux personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments, afin qu'elles se familiarisent avec les nouveaux médicaments et acquièrent une expérience de leur utilisation.

(52) S'il importe que les personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments disposent de sources d'information neutres et objectives sur les médicaments disponibles sur le marché, c'est cependant aux États membres qu'il incombe de prendre les mesures appropriées à cette fin, en fonction de leur situation particulière.

(53) Il convient que chaque entreprise qui fabrique ou importe des médicaments mette en place un dispositif permettant d'assurer que toute l'information communiquée à propos d'un médicament soit conforme aux conditions d'utilisation qui ont été approuvées.

(54) Pour garantir la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, les systèmes de pharmacovigilance dans la Communauté doivent être adaptés constamment aux progrès scientifiques et techniques.

(55) Il faut tenir compte des changements qui découlent de l'harmonisation internationale des définitions, de la terminologie et des progrès technologiques dans le domaine de la pharmacovigilance.

(56) L'utilisation accrue des réseaux électroniques pour la transmission d'informations sur les effets indésirables des médicaments mis sur le marché dans la Communauté a pour but de permettre aux autorités compétentes d'assurer simultanément la mise en commun de ces informations.

(57) Il est de l'intérêt de la Communauté de veiller à la cohérence des systèmes de pharmacovigilance dont relèvent, d'une part, les médicaments ayant fait l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée et, d'autre part, ceux qui ont fait l'objet d'une autre procédure de autorisation.

(58) Par ailleurs, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont responsables du suivi de la pharmacovigilance concernant les médicaments qu'ils mettent sur le marché.

(59) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre de la présente directive en conformité avec la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission ([1]).

(60) La Commission doit être habilitée à adopter toute modification nécessaire de l'annexe I afin de l'adapter aux progrès scientifiques et techniques.

(61) La présente directive ne doit pas porter atteinte aux obligations des États membres concernant les délais de transposition des directives indiquées à l'annexe II, partie B,

([1]) JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

▼B

ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

TITRE I

DÉFINITIONS

Article premier

Aux fins de la présente directive, on entend par:

▼M4

_____

2) *médicament:*

a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines; ou

b) toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical;

▼B

3) *substance:*

toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être:

— humaine, telle que:

le sang humain et les produits dérivés du sang humain,

— animale, telle que:

les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang,

— végétale, telle que:

les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extraction,

— chimique, telle que:

les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse;

4) *médicament immunologique:*

Tout médicament consistant en vaccins, toxines, sérums ou allergènes:

a) les vaccins, toxines ou sérums recouvrant notamment:

i) les agents utilisés en vue de provoquer une immunité active tels que le vaccin anticholérique, le BCG, le vaccin antipoliomyélitique, le vaccin antivariolique;

ii) les agents utilisés en vue de diagnostiquer l'état d'immunité, comprenant notamment la tuberculine ainsi que la tuberculine PPD, les toxines utilisées pour les tests de Schick et de Dick, la brucelline;

iii) les agents utilisés en vue de provoquer une immunité passive tels que l'antitoxine diphtérique, la globuline antivariolique, la globuline antilymphocytique;

b) les produits allergènes étant tout médicament destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant;

▼M6

4 *bis*) *médicament de thérapie innovante:*

Un produit tel que défini à l'article 2 du règlement (CE) nº 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante ([1]);

▼M4

5) *médicament homéopathique:*

tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les États membres. Un médicament homéopathique peut contenir plusieurs principes;

▼B

6) *médicament radiopharmaceutique:*

tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs), incorporés à des fins médicales;

7) *générateur de radionucléides:*

tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique;

8) ►M4 *trousse* ◄*:*

toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament radiopharmaceutique final, généralement avant son administration;

9) *précurseur de radionucléides:*

tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration;

10) *médicament dérivé du sang ou du plasma humains:*

médicament à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés; ce médicament comprend notamment l'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines d'origine humaine;

11) *effet indésirable:*

une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique;

12) *effet indésirable grave:*

un effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie du patient, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, entraîne une invalidité ou une incapacité importantes ou durables ou se traduit par une anomalie/malformation congénitale;

13) *effet indésirable inattendu:*

un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas avec le résumé des caractéristiques du produit;

14) *rapports périodiques actualisés de sécurité:*

les rapports périodiques contenant les informations enregistrées conformément à l'article 104;

([1]) JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.

▼B

15) *études de sécurité post-autorisation:*

une étude pharmaco-épidémiologique ou un essai clinique effectués conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque de sécurité relatif à un médicament autorisé;

16) *abus de médicaments:*

un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives;

17) *distribution en gros des médicaments:*

toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public; ces activités sont réalisées avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres grossistes ou avec les pharmaciens et les personnes autorisées ou habilitées, dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments au public;

18) *obligation de service public:*

l'obligation faite aux grossistes concernés de garantir en permanence un assortiment de médicaments capables de répondre aux exigences d'un territoire géographiquement déterminé et d'assurer la livraison des fournitures demandées dans de très brefs délais sur l'ensemble dudit territoire;

▼M4

18 bis) *représentant du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:*

personne communément appelée «représentant local», désignée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour le représenter dans l'État membre concerné;

▼B

19) *prescription médicale:*

toute prescription de médicaments émanant d'un professionnel habilité à cet effet;

▼M4

20) *nom du médicament:*

le nom, qui peut être 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'autorisation de mise sur le marché;

▼B

21) *dénomination commune:*

la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, ou, à défaut, la dénomination commune usuelle;

22) *dosage du médicament:*

la teneur en substances actives, exprimée en quantité par unité de prise, par unité de volume ou de poids en fonction de la présentation;

23) *conditionnement primaire:*

le récipient ou toute autre forme de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le médicament;

24) *emballage extérieur:*

l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire;

25) *étiquetage:*

▼B

les mentions portées sur l'emballage extérieur ou le conditionnement primaire;

26) *notice:*

la notice d'information pour l'utilisateur, qui accompagne le médicament;

▼M4

27) *agence:*

l'Agence européenne des médicaments instituée par le règlement (CE) nº 726/2004 ([1]);

28) *risques liés à l'utilisation du médicament:*

— tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament;

— tout risque d'effets indésirables sur l'environnement;

28 bis) *rapport bénéfice/risque:*

l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 28), premier tiret;

▼M3

29) *médicament traditionnel à base de plantes:*

tout médicament à base de plantes qui répond aux conditions énumérées à l'article 16 *bis*, paragraphe 1;

30) *médicament à base de plantes:*

tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes;

31) *substances végétales:*

l'ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, le plus souvent desséchés, mais parfois frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des substances végétales. Les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique selon le système à deux mots (genre, espèce, variété et auteur);

32) *préparations à base de plantes:*

les préparations obtenues par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités.

▼B

TITRE II

CHAMP D'APPLICATION

▼M4

Article 2

1. La présente directive s'applique aux médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les États membres et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel.

([1]) JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

▼M4

2. En cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un «médicament» et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent.

3. Nonobstant le paragraphe 1 et l'article 3, point 4), le titre IV de la présente directive s'applique aux médicaments exclusivement destinés à l'exportation et aux produits intermédiaires.

▼B

Article 3

La présente directive ne s'applique pas:

1) aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé (dénommés communément formule magistrale);

2) aux médicaments préparés en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (dénommés communément formule officinale);

▼M4

3) aux médicaments destinés aux essais de recherche et de développement, sans préjudice des dispositions de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ([1]);

▼B

4) aux produits intermédiaires destinés à une transformation ultérieure par un fabricant autorisé;

5) aux radionucléides utilisés sous forme scellée;

▼M4

6) au sang total, au plasma, aux cellules sanguines d'origine humaine, à l'exception du plasma dans la production duquel intervient un processus industriel.

▼M6

7) aux médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) nº 1394/2007, préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé.

La fabrication de ces produits est autorisée par l'autorité compétente de l'État membre. Les États membres veillent à ce que les exigences nationales de traçabilité et de pharmacovigilance, ainsi que les normes de qualité spécifiques mentionnées au présent paragraphe, soient équivalentes à celles prévues au niveau communautaire pour les médicaments de thérapie innovante pour lesquels une autorisation est nécessaire en application du 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 ([2]).

([1]) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.
([2]) JO L 136 du 30.4.2004, p. 1. Règlement modifié par le règlement (CE) nº 1901/2006 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).

▼B

Article 4

1. Aucune disposition de la présente directive ne déroge aux règles communautaires relatives à la protection radiologique des personnes soumises à des examens ou traitements médicaux, ou aux règles communautaires fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants.

2. La présente directive n'affecte pas la décision 86/346/CEE du Conseil du 25 juin 1986 portant acceptation, au nom de la Communauté, de l'accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine ([1]).

3. Les dispositions de la présente directive n'affectent pas les compétences des autorités des États membres, ni en matière de fixation des prix des médicaments ni en ce qui concerne leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie, sur la base de conditions sanitaires, économiques et sociales.

4. La présente directive n'affecte pas l'application des législations nationales interdisant ou limitant la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments à visée anticonceptionnelle ou abortive. Les États membres sont tenus de communiquer à la Commission les législations nationales concernées.

▼M6

5. La présente directive et tous les règlements visés par celle-ci n'affectent pas l'application des législations nationales interdisant ou limitant l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines ou animales, ou la vente, la distribution ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci pour des motifs non prévus par la législation communautaire susmentionnée. Les États membres sont tenus de communiquer à la Commission les législations nationales concernées. La Commission met ces informations à la disposition du public dans un registre.

▼M4

Article 5

1. Un État membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe.

2. Les États membres peuvent autoriser temporairement la distribution d'un médicament non autorisé en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages.

3. Sans préjudice du paragraphe 1, les États membres établissent des dispositions visant à garantir que la responsabilité civile ou administrative du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des fabricants et des professionnels de santé n'est pas engagée pour toutes les conséquences résultant de l'utilisation d'un médicament en dehors des indications autorisées ou de l'utilisation d'un médicament non autorisé, lorsque cette utilisation est recommandée ou exigée par une autorité compétente en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages. Ces dispositions s'appliquent indépendamment du fait qu'une autorisation, nationale ou communautaire, ait été accordée ou non.

([1]) JO L 207 du 30.7.1986, p. 1.

▼M4

4. La responsabilité du fait des produits défectueux, prévue par la directive 85/374/CEE du Conseil du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux ([1]), n'est pas affecté par le paragraphe 3.

▼B

TITRE III

MISE SUR LE MARCHÉ

CHAPITRE 1

Autorisation de mise sur le marché

Article 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément aux dispositions du règlement (CE) nº 726/2004, lues en combinaison avec le règlement (CE) nº 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique ([2]) et le règlement (CE) nº 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

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)* Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est responsable de la mise sur le marché du médicament. La désignation d'un représentant n'exonère pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de sa responsabilité juridique.

▼B

2. L'autorisation mentionnée au paragraphe 1 est également requise pour les générateurs de radionucléides, les ►M4 trousses ◄ et les produits radiopharmaceutiques précurseurs de radionucléides, ainsi que pour les médicaments radiopharmaceutiques préparés de façon industrielle.

Article 7

Une autorisation de mise sur le marché n'est pas requise pour les médicaments radiopharmaceutiques préparés au moment de l'emploi par une personne ou institution qui, selon la législation nationale, est autorisée à utiliser ces médicaments, conformément aux instructions du fabricant, dans un centre sanitaire agréé et exclusivement à partir de générateurs de radionucléides, de ►M4 trousses ◄ ou de précurseurs de radionucléides autorisés.

([1]) JO L 210 du 7.8.1985, p. 29. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 1999/34/CE du Parlement européen et du Conseil (JO L 141 du 4.6.1999, p. 20)

([2]) JO L 378 du 27.12.2006, p. 1.

▼B

Article 8

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament ne relevant pas d'une procédure instituée par le règlement (CEE) nº 2309/93, une demande doit être introduite auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

2. Une autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée qu'à un demandeur établi dans la Communauté.

3. À la demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants, présentés conformément à l'annexe I:

a) nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur et, le cas échéant, du fabricant;

▼M4

b) nom du médicament;

c) composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament comprenant la mention de sa dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'OMS quand la DCI du médicament existe, ou la mention de la dénomination chimique;

c bis) évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées;

▼B

d) description du mode de fabrication;

e) indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables;

f) posologie, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée présumée de stabilité;

▼M4

g) explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi qu'une indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement;

h) description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant;

i) résultat des essais:

— pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques),

— précliniques (toxicologiques et pharmacologiques),

— cliniques;

i *bis)* description détaillée du système de pharmacovigilance et, le cas échéant, de gestion du risque que le demandeur mettra en place;

i *ter)* une déclaration attestant que les essais cliniques effectués en dehors de l'Union européenne répondent aux exigences éthiques de la directive 2001/20/CE;

j) un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 11, une maquette de l'emballage extérieur comportant les mentions prévues à l'article 54 et du conditionnement primaire du médicament comportant les mentions prévues à l'article 55 ainsi que la notice conformément à l'article 59;

▼B

k) un document duquel il ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des médicaments;

▼B

l) une copie de toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour le médicament dans un autre État membre ou dans un pays tiers, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec la présente directive est à l'examen; une copie du résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en vertu de l'article 11 ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre en vertu de l'article 21; une copie de la notice proposée conformément à l'article 59 ou approuvée par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 61; les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision.

Cette information doit être mise à jour régulièrement;

▼M4

m) une copie de toute désignation du médicament en tant que médicament orphelin au sens du règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins ([1]), accompagnée d'une copie de l'avis correspondant de l'Agence;

n) la preuve que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance, et des moyens nécessaires pour notifier tout effet indésirable suspecté se produisant soit dans la Communauté, soit dans un pays tiers.

Les documents et renseignements relatifs aux résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques visés au premier alinéa, point i), doivent être accompagnés de résumés détaillés établis conformément à l'article 12.

▼B

Article 9

Outre les exigences figurant à l'article 8 et à l'article 10, paragraphe 1, une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un générateur de radionucléides doit également comporter les renseignements et documents suivants:

— une description générale du système ainsi qu'une description détaillée des composantes du système susceptibles d'affecter la composition ou la qualité de la préparation du nucléide de filiation,

— les caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'éluat ou sublimé.

▼M4

Article 10

1. 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 le médicament est un générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 6 depuis au moins huit ans dans un État membre ou dans la Communauté.

Un médicament générique autorisé en vertu de la présente disposition ne peut être commercialisé avant le terme de la période de dix ans suivant l'autorisation initiale du médicament de référence.

Le premier alinéa est aussi applicable lorsque le médicament de référence n'a pas été autorisé dans l'État membre où la demande concernant le médicament générique est déposée. Dans un tel cas, le demandeur mentionne dans la demande l'État membre où le médicament de référence est ou a été autorisé. À la demande de l'autorité compétente de

([1]) JO L 18 du 22.1.2000, p. 1.

▼M4

l'État membre où la demande est déposée, l'autorité compétente de l'autre État membre lui fait parvenir, dans un délai d'un mois, une confirmation que le médicament de référence est ou a été autorisé, accompagnée de sa composition complète et, le cas échéant, de toute autre documentation pertinente.

La période de dix ans visée au deuxième alinéa est 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 avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes.

2. Aux fins du présent article, on entend par:

a) «médicament de référence», un médicament autorisé au sens de l'article 6, conformément à l'article 8;

b) «médicament générique», 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, esters 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.

3. 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. Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'annexe I et les lignes directrices détaillées y afférentes. Les résultats d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis.

5. Outre les dispositions énoncées au paragraphe 1, lorsque est présentée une demande concernant une nouvelle indication pour une substance bien établie, une période non cumulative d'exclusivité des données d'un an est octroyée pour autant que des études précliniques ou cliniques significatives aient été effectuées en ce qui concerne la nouvelle indication.

▼M4

6. La réalisation des études et des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1, 2, 3 et 4 et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraire aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de protection pour les médicaments.

Article 10 bis

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.

Article 10 ter

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.

Article 10 quater

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.

Article 11

Le résumé des caractéristiques du produit comporte, dans cet ordre, les renseignements suivants:

1. nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique;

2. composition qualitative et quantitative en substances actives et en composants de l'excipient, dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament. Sont employées les dénominations communes ou les dénominations chimiques;

3. forme pharmaceutique;

4. informations cliniques:

4.1. indications thérapeutiques;

4.2. posologie et mode d'administration pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants;

4.3. contre-indications;

4.4. mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et, pour les médicaments immunologiques, précautions particulières devant être prises par les personnes qui manipulent le médicament immunologique et qui l'administrent aux patients, et précautions devant éventuellement être prises par le patient;

▼M4

4.5. interactions médicamenteuses et autres;

4.6. utilisation en cas de grossesse et d'allaitement;

4.7. effets sur la capacité de conduite et d'usage de machines;

4.8. effets indésirables;

4.9. surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes);

5. propriétés pharmacologiques:

5.1. propriétés pharmacodynamiques;

5.2. propriétés pharmacocinétiques;

5.3. données de sécurité précliniques;

6. informations pharmaceutiques:

6.1. liste des excipients;

6.2. incompatibilités majeures;

6.3. durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois;

6.4. précautions particulières de conservation;

6.5. nature et contenu du conditionnement primaire;

6.6. précautions particulières d'élimination des médicaments utilisés ou des déchets dérivés de ces médicaments, s'il y a lieu;

7. titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

8. numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché;

9. date de première autorisation ou de renouvellement de l'autorisation;

10. date de mise à jour du texte;

11. pour les médicaments radiopharmaceutiques, détails complets sur la dosimétrie interne des rayonnements;

12. pour les médicaments radiopharmaceutiques, instructions supplémentaires détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant, période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues.

Pour les autorisations au titre de l'article 10, ne doivent pas être incluses les parties du résumé des caractéristiques du produit d'un médicament de référence renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui étaient encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament générique a été mis sur le marché.

Article 12

1. Le demandeur veille à ce que les résumés détaillés visés à l'article 8, paragraphe 3, dernier alinéa, soient établis et signés par des personnes possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires, mentionnées dans un bref *curriculum vitae*, avant d'être présentés aux autorités compétentes.

2. Les personnes possédant les qualifications techniques ou professionnelles visées au paragraphe 1 justifient le recours éventuel à la documentation bibliographique scientifique visée à l'article 10 *bis*, conformément aux conditions prévues par l'annexe I.

3. Le résumé détaillé fait partie du dossier que le demandeur présente aux autorités compétentes.

▼B

CHAPITRE 2

Dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques

▼M4

Article 13

1. Les États membres veillent à ce que les médicaments homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté soient enregistrés ou autorisés conformément aux articles 14, 15 et 16, sauf lorsque ces médicaments sont couverts par un enregistrement ou par une autorisation accordés conformément à la législation nationale jusqu'au 31 décembre 1993. Pour les enregistrements, l'article 28 et l'article 29, paragraphes 1 à 3, s'appliquent.

2. Les États membres mettent en place une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques visés à l'article 14.

▼B

Article 14

1. Ne peuvent être soumis à une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale que les médicaments homéopathiques qui satisfont à toutes les conditions énumérées ci-après:

— voie d'administration orale ou externe,

— absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquette ou dans toute information relative au médicament,

— degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament; en particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère, ni plus de un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie pour les substances actives dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.

▼M7

Si de nouvelles connaissances scientifiques le justifient, la Commission peut adapter les dispositions du premier alinéa, troisième tiret. Cette mesure, visant à modifier les éléments non essentiels de la présente directive, est arrêtée conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 121, paragraphe 2 *bis*.

▼B

Les États membres établissent, lors de l'enregistrement, la classification en matière de délivrance du médicament.

2. Les critères et règles de procédure prévus par l'article 4, paragraphe 4, l'article 17, paragraphe 1, et les articles 22 à 26, 112, 116 et 125 sont applicables par analogie à la procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques, à l'exception de la preuve de l'effet thérapeutique.

▼M4

———————

▼B

Article 15

La demande d'enregistrement simplifiée spéciale peut couvrir une série de médicaments obtenus à partir de la (des) même(s) souche(s) homéopathique(s). À cette demande sont joints les documents suivants, dans le

▼B

but de démontrer, en particulier, la qualité pharmaceutique et l'homogénéité des lots de fabrication de ces médicaments:

— dénomination scientifique ou autre dénomination figurant dans une pharmacopée de la (des) souche(s) homéopathique(s) avec mention des diverses voies d'administration, formes pharmaceutiques et degrés de dilution à enregistrer,

▼M4

— dossier décrivant l'obtention et le contrôle de la (des) souche(s) et justifiant leur usage homéopathique, sur la base d'une bibliographie adéquate,

▼B

— dossier de fabrication et de contrôle pour chaque forme pharmaceutique et description des méthodes de dilution et de dynamisation,

— autorisation de fabriquer les médicaments en question,

— copie des enregistrements ou des autorisations éventuellement obtenus pour les mêmes médicaments dans d'autres États membres,

▼M4

— une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire des médicaments à enregistrer,

▼B

— données concernant la stabilité du médicament.

Article 16

1. Les médicaments homéopathiques autres que ceux visés à l'article 14, paragraphe 1, sont autorisés et étiquetés conformément ►M4 à l'article 8 et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* et 11 ◄.

2. Un État membre peut introduire ou maintenir sur son territoire des règles particulières pour les essais ►M4 précliniques ◄ et cliniques des médicaments homéopathiques autres que ceux visés à l'article 14, paragraphe 1, conformément aux principes et aux particularités de la médecine homéopathique pratiquée dans cet État membre.

Dans ce cas, l'État membre notifie à la Commission les règles particulières en vigueur.

3. Les dispositions du titre IX sont applicables aux médicaments homéopathiques, à l'exception de ceux visés à l'article 14, paragraphe 1.

▼M3

CHAPITRE 2 bis

Dispositions particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes

Article 16 bis

1. Une procédure d'enregistrement simplifiée (ci-après dénommée «enregistrement de l'usage traditionnel») est instaurée pour les médicaments à base de plantes qui répondent à l'ensemble des critères suivants:

a) ils ont des indications exclusivement appropriées à des médicaments traditionnels à base de plantes qui, de par leur composition et leur destination, sont conçus pour et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement;

b) ils sont exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés;

▼M3

c) il s'agit de préparations administrées par voie orale, externe et/ou par inhalation;

d) la durée d'usage traditionnel visée à l'article 16 *quater*, paragraphe 1, point c), est écoulée;

e) les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes; en particulier, l'innocuité du produit est démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament sont plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

2. Nonobstant l'article 1er, point 30, la présence dans le médicament à base de plantes de vitamines ou de minéraux dont la sécurité est dûment établie n'empêche pas le produit de pouvoir bénéficier de l'enregistrement conformément au paragraphe 1, pour autant que l'action des vitamines et des minéraux soit accessoire à celle des composants actifs à base de plantes pour ce qui concerne les indications spécifiées revendiquées.

3. Toutefois, lorsque les autorités compétentes estiment qu'un médicament traditionnel à base de plantes répond aux critères d'autorisation conformément à l'article 6 ou d'enregistrement conformément à l'article 14, le présent chapitre n'est pas applicable.

Article 16 ter

1. Le demandeur et le titulaire de l'enregistrement doivent être établis dans la Communauté.

2. En vue de l'enregistrement de l'usage traditionnel, le demandeur introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Article 16 quater

1. À la demande sont joints:

a) les renseignements et documents:

i) visés à l'article 8, paragraphe 3, points a) à h), et points j) et k);

ii) les résultats des essais pharmaceutiques visés à l'article 8, paragraphe 3, point i), second tiret;

iii) le résumé des caractéristiques du produit sans les données visées à l'article 11, paragraphe 4;

iv) en ce qui concerne les associations visées à l'article 1er, point 30), et à l'article 16 *bis*, paragraphe 2, les données visées à l'article 16 *bis*, point e), relatives à l'association en tant que telle; les données doivent également se référer aux diverses substances actives si elles ne sont pas suffisamment connues;

b) toute autorisation ou tout enregistrement déjà délivré(e) au demandeur dans un autre État membre ou dans un pays tiers en vue de la mise sur le marché du médicament et les données relatives aux décisions de refus d'autorisation ou d'enregistrement rendues dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de ces décisions;

c) les éléments bibliographiques ou rapports d'expert établissant que le médicament ou un produit équivalent est d'un usage médical au moins trentenaire avant la date de la demande, dont au moins quinze ans dans la Communauté. Sur demande de l'État membre auquel la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel a été présentée, le comité des médicaments à base de plantes émet un avis sur la validité des preuves attestant l'ancienneté de l'usage du produit ou du produit équivalent. L'État membre transmet les pièces pertinentes à l'appui du dossier soumis au comité;

▼M3

d) une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert ainsi que, en cas de demande complémentaire de l'autorité compétente, les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité du médicament.

L'annexe I s'applique par analogie aux renseignements et documents visés au point a).

2. Un produit est équivalent, comme indiqué au paragraphe 1, point c), lorsqu'il est identique au médicament faisant l'objet de la demande en ce qui concerne les substances actives, quels que soient les excipients utilisés, ou lorsqu'il est identique ou similaire en ce qui concerne l'effet recherché, le dosage ou la posologie et la voie d'administration.

3. L'usage médical trentenaire visé au paragraphe 1, point c), est démontré même si la mise sur le marché du produit n'a pas été fondée sur une autorisation spécifique. Il est également établi si le nombre des composants du médicament ou leur dosage a été réduit au cours de la période de trente ans visée au présent paragraphe.

4. Si le produit a été utilisé dans la Communauté depuis moins de quinze ans, mais qu'il peut, par ailleurs, bénéficier de l'enregistrement simplifié, l'État membre auquel la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel a été présentée soumet le produit au comité des médicaments à base de plantes. L'État membre transmet les pièces pertinentes à l'appui du dossier soumis au comité.

Le comité examine si les autres critères d'enregistrement simplifié visés à l'article 16 *bis* sont pleinement remplis. Si le comité l'estime possible, il établit une monographie communautaire de plantes médicinales telle qu'elle est prévue à l'article 16 *nonies*, paragraphe 3, dont l'État membre tient dûment compte lorsqu'il prend sa décision finale.

Article 16 quinquies

1. Sans préjudice de l'article 16 *nonies*, paragraphe 1, le chapitre 4 du titre III s'applique par analogie aux enregistrements délivrés conformément à l'article 16 *bis*, à condition:

a) qu'une monographie communautaire des plantes médicinales ait été établie conformément à l'article 16 *nonies*, paragraphe 3, ou

b) que le médicament à base de plantes soit composé de substances végétales, de préparations à base de plantes ou d'associations de celles-ci inscrites sur la liste visée à l'article 16 *septies*.

2. Pour les autres médicaments à base de plantes visés à l'article 16 *bis*, chaque État membre, lorsqu'il évalue une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel, tient dûment compte des enregistrements délivrés par un autre État membre conformément au présent chapitre.

Article 16 sexies

1. L'enregistrement de l'usage traditionnel est refusé si la demande n'est pas conforme aux articles 16 *bis*, 16 *ter* ou 16 *quater* ou si au moins l'une des conditions suivantes est remplie:

a) la composition qualitative et/ou quantitative ne correspond pas à celle qui est déclarée;

b) les indications ne sont pas conformes aux conditions établies à l'article 16 *bis*;

c) le produit pourrait être nocif dans les conditions normales d'emploi;

d) les données sur l'usage traditionnel sont insuffisantes, en particulier si les effets pharmacologiques ou l'efficacité ne sont pas plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience;

▼M3

e) la qualité pharmaceutique n'est pas démontrée de manière satisfaisante.

2. Les autorités compétentes des États membres notifient au demandeur, à la Commission et, sur demande, aux autorités compétentes les décisions de refus d'enregistrement de l'usage traditionnel adoptées par elles et leurs motifs.

Article 16 septies

1. Une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci est établie conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2, en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes. Cette liste contient, au regard de chaque substance végétale, l'indication, le dosage spécifié et la posologie, la voie d'administration et toute autre information nécessaire pour une utilisation sûre de la substance végétale comme médicament traditionnel.

2. Si une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel concerne une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de celles-ci inscrites sur la liste visée au paragraphe 1, les données visées à l'article 16 *quater*, paragraphe 1, points b), c) et d), ne doivent pas être fournies. L'article 16 *sexies*, paragraphe 1, points c) et d), ne s'applique pas.

3. Si une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de substances est retirée de la liste visée au paragraphe 1, les enregistrements de médicaments à base de plantes contenant cette substance, délivrés au titre du paragraphe 2, sont retirés à moins que les renseignements et documents visés à l'article 16 *quater*, paragraphe 1, ne soient présentés dans les trois mois.

Article 16 octies

1. L'article 3, paragraphes 1 et 2, l'article 4, paragraphe 4, l'article 6, paragraphe 1, l'article 12, l'article 17, paragraphe 1, les articles 19, 20, 23, 24, 25, 40 à 52, 70 à 85, 101 à 108, l'article 111, paragraphes 1 et 3, les articles 112, 116 à 118, 122, 123, 125, l'article 126, deuxième alinéa, et l'article 127 de la présente directive ainsi que la directive 91/356/CEE ([1]) de la Commission s'appliquent par analogie à l'enregistrement de l'usage traditionnel délivré au titre du présent chapitre.

2. Outre ce qui est exigé aux articles 54 à 65, l'étiquetage et la notice contiennent une mention indiquant:

a) que le produit est un médicament traditionnel à base de plantes ayant une ou des indication(s) spécifiée(s) sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage, et

b) que l'utilisateur est invité à consulter un médecin ou un professionnel de la santé qualifié si les symptômes persistent pendant l'utilisation du médicament ou si des effets indésirables non mentionnés sur la notice se produisent.

Un État membre peut demander que l'étiquetage et la notice mentionnent également la nature de la tradition en question.

3. Outre ce qui est exigé aux articles 86 à 99, toute publicité pour un médicament enregistré au titre du présent chapitre contient la mention suivante: médicament traditionnel à base de plantes à utiliser pour une ou des indication(s) spécifiée(s) sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.

([1]) JO L 193 du 17.7.1991, p. 30.

▼M3

Article 16 nonies

1. Il est institué un comité des médicaments à base de plantes. Le comité relève de l'Agence et est doté des compétences suivantes:

a) en ce qui concerne les enregistrements simplifiés, il est chargé:

— d'accomplir les tâches découlant de l'article 16 *quater*, paragraphes 1 et 4,

— d'accomplir les tâches découlant de l'article 16 *quinquies*,

— de préparer un projet de liste des substances végétales, préparations à base de plantes et associations de celles-ci conformément à l'article 16 *septies*, paragraphe 1, et

— d'établir des monographies communautaires pour les médicaments traditionnels à base de plantes conformément au paragraphe 3 du présent article;

b) en ce qui concerne les autorisations des médicaments à base de plantes, il a pour tâche d'établir les monographies communautaires de plantes médicinales pour les médicaments à base de plantes conformément au paragraphe 3 du présent article;

c) en ce qui concerne les soumissions à l'Agence, en vertu du chapitre 4 du titre III, des médicaments à base de plantes visés à l'article 16 *bis*, il est chargé d'accomplir les tâches mentionnées à l'article 32;

d) dans les cas où d'autres médicaments contenant des substances végétales sont soumis à l'Agence en vertu du chapitre 4 du titre III, il a pour mission de donner, s'il y a lieu, son avis sur la substance végétale.

Enfin, le comité des médicaments à base de plantes remplit toute autre fonction qui lui est dévolue par le droit communautaire.

La coordination appropriée avec le comité des médicaments à usage humain est assurée par une procédure qui sera mise en place par le directeur exécutif de l'Agence conformément à l'article 57, paragraphe 2, du règlement (CEE) n° 2309/93.

2. Chaque État membre nomme, pour une période de trois ans renouvelable, un membre et un suppléant au comité des médicaments à base de plantes.

Les suppléants représentent les membres et votent pour ces derniers en leur absence. Les membres et les suppléants sont choisis en fonction de leur rôle et de leur expérience dans l'évaluation des médicaments à base de plantes et représentent les autorités nationales compétentes.

Ledit comité peut nommer par cooptation au maximum cinq membres supplémentaires choisis en fonction de leurs compétences scientifiques particulières. Ces membres sont nommés pour une période de trois ans renouvelable et n'ont pas de suppléants.

En vue de la cooptation de ces membres, ledit comité détermine les compétences scientifiques particulières complémentaires du ou des membre(s) supplémentaire(s). Les membres cooptés sont choisis parmi des experts désignés par les États membres ou l'Agence.

Les membres dudit comité peuvent être accompagnés d'experts dans des domaines scientifiques ou techniques particuliers.

3. Le comité des médicaments à base de plantes établit les monographies communautaires de plantes médicinales pour les médicaments à base de plantes en vue de l'application de l'article 10, paragraphe 1, point a) ii), ainsi que pour les médicaments traditionnels à base de plantes. Ledit comité assume toute autre responsabilité qui lui est confiée en vertu des dispositions du présent chapitre et d'autres actes communautaires.

▼M3

Dès leur établissement, les monographies communautaires de plantes médicinales au sens du présent paragraphe sont prises en compte par les États membres lorsqu'ils examinent une demande. Lorsqu'aucune monographie communautaire de plantes médicinales n'a encore été établie, il est possible de se référer à d'autres monographies, publications ou données appropriées.

Dès l'établissement d'une nouvelle monographie communautaire de plantes médicinales, le titulaire de l'enregistrement détermine s'il est nécessaire de modifier le dossier d'enregistrement en conséquence. Le titulaire de l'enregistrement notifie toute modification éventuelle à l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Les monographies de plantes médicinales sont publiées.

4. Les dispositions générales du règlement (CEE) nº 2309/93 concernant le comité des médicaments à usage humain s'appliquent par analogie au comité des médicaments à base de plantes.

Article 16 decies

Avant le 30 avril 2007, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'application du présent chapitre.

Le rapport évalue notamment la possibilité d'étendre l'enregistrement de l'usage traditionnel à d'autres catégories de médicaments.

▼B

CHAPITRE 3

Procédure relative à l'autorisation de mise sur le marché

▼M4

Article 17

1. Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament n'excède pas un délai maximal de deux-cent-dix jours après la présentation d'une demande valide.

Les demandes d'une autorisation de mise sur le marché pour un même médicament dans plus d'un État membre, sont introduites conformément aux articles 27 à 39.

2. Lorsqu'un État membre constate qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un même médicament est déjà examinée dans un autre État membre, l'État membre concerné refuse de procéder à l'évaluation de la demande et informe le demandeur que les articles 27 à 39 s'appliquent.

Article 18

Lorsqu'un État membre est informé, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point l), qu'un autre État membre a autorisé un médicament qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre concerné, il refuse la demande si celle-ci n'a pas été introduite conformément aux articles 27 à 39.

▼B

Article 19

Pour instruire la demande présentée en vertu ►M4 de l'article 8 et des articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 10 *quater* ◄, l'autorité compétente d'un État membre:

▼B

1) doit vérifier la conformité ►M4 à l'article 8 et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 10 *quater* ◄, du dossier présenté et examiner si les conditions de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché sont remplies;

2) peut soumettre le médicament, ses matières premières et si nécessaire ses produits intermédiaires ou autres composants, au contrôle ►M4 d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre ◄, et s'assure que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier, conformément à l'article 8, paragraphe 3, point h), sont satisfaisantes;

3) peut, le cas échéant, exiger du demandeur qu'il complète le dossier en ce qui concerne les éléments visés ►M4 à l'article 8, paragraphe 3, et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 10 *quater* ◄. Lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, les délais prévus à l'article 17 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies. De même, ces délais sont suspendus du temps laissé, le cas échéant, au demandeur pour s'expliquer oralement ou par écrit.

Article 20

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin que:

a) les autorités compétentes vérifient que les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers sont en mesure de réaliser la fabrication dans le respect des indications fournies en application de l'article 8, paragraphe 3, point d), et/ou d'effectuer les contrôles suivant les méthodes décrites dans le dossier conformément à l'article 8, paragraphe 3, point h);

b) les autorités compétentes puissent autoriser les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers, dans des ►M4 cas justifiés ◄, à faire effectuer par des tiers certaines phases de la fabrication et/ou certains des contrôles prévus au point a); dans ce cas, les vérifications des autorités compétentes s'effectuent également dans l'établissement désigné.

Article 21

1. Quand une autorisation de mise sur le marché est délivrée, l'autorité compétente de l'État membre concerné informe le titulaire qu'elle approuve le résumé des caractéristiques du produit.

2. L'autorité compétente doit prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer que les informations contenues dans le résumé sont conformes à celles acceptées lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou ultérieurement.

▼M4

3. Les autorités compétentes rendent sans retard l'autorisation de mise sur le marché publiquement accessible, accompagnée du résumé des caractéristiques du produit pour chaque médicament qu'elles ont autorisé.

4. Les autorités compétentes rédigent un rapport d'évaluation et des commentaires sur le dossier quant aux résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques du médicament concerné. Le rapport d'évaluation est mis à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament concerné deviennent disponibles.

Les autorités compétentes mettent sans retard à la disposition du public le rapport d'évaluation et les raisons justifiant leur avis, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité

▼M4

commerciale. Les motifs sont indiqués séparément pour chaque indication demandée.

Article 22

Dans des circonstances exceptionnelles et après concertation avec le demandeur, l'autorisation peut être octroyée sous réserve de l'obligation faite au demandeur de remplir certaines conditions, 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 octroyée que pour des raisons objectives et vérifiables et doit reposer sur l'un des motifs énoncés à l'annexe I. Le maintien de l'autorisation est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions. La liste de ces conditions est immédiatement rendue accessible au public, ainsi que les délais et les dates d'exécution.

▼B

Article 23

Après la délivrance d'une autorisation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, pour ce qui est des méthodes de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article 8, paragraphe 3, points d) et h), tenir compte des progrès scientifiques et techniques, et introduire tous les changements nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques généralement acceptées.

Ces modifications sont soumises à l'approbation de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

▼M4

Le titulaire de l'autorisation communique immédiatement à l'autorité compétente toute information nouvelle qui pourrait entraîner une modification des renseignements ou des documents visés à l'article 8, paragraphe 3, aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 11, ou à l'article 32, paragraphe 5, ou à l'annexe I.

En particulier, il communique immédiatement à l'autorité compétente toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament à usage humain est mis sur le marché et toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament à usage humain concerné.

Afin que le rapport bénéfice/risque puisse être évalué en permanence, l'autorité compétente peut à tout moment demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de transmettre des données démontrant que le rapport bénéfice/risque demeure favorable.

Article 23 bis

Après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, son titulaire informe l'autorité compétente de l'État membre qui l'a délivrée de la date de la mise sur le marché effective du médicament à usage humain dans cet État membre, en tenant compte des différentes présentations autorisées.

Le titulaire prévient également l'autorité compétente si le médicament n'est plus mis sur le marché dans l'État membre concerné, de manière provisoire ou définitive. Cette notification doit avoir lieu, hormis dans des circonstances exceptionnelles, au plus tard deux mois avant l'interruption de la mise sur le marché du médicament.

À la demande de l'autorité compétente, en particulier dans le cadre de la pharmacovigilance, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lui communique toutes les informations relatives au volume des ventes

▼M4

effectuées et toute information qu'il détient en relation avec le volume des prescriptions.

Article 24

1. Sans préjudice des paragraphes 4 et 5, l'autorisation de mise sur le marché est valable pendant cinq ans.

2. L'autorisation de mise sur le marché peut être renouvelée au terme des cinq ans sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par l'autorité compétente de l'État membre qui délivre l'autorisation.

À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit à l'autorité compétente une version consolidée du dossier en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, y compris toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, au moins six mois avant que l'autorisation de mise sur le marché n'expire conformément au paragraphe 1.

3. Une fois renouvelée, l'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée, sauf si l'autorité compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal conformément au paragraphe 2.

4. Toute autorisation qui, dans les trois années qui suivent sa délivrance, n'est pas suivie d'une mise sur le marché effective du médicament autorisé dans l'État membre qui l'a délivrée devient caduque.

5. Lorsqu'un médicament autorisé, précédemment mis sur le marché dans l'État membre qui l'a autorisé, n'est plus effectivement sur le marché de cet État membre pendant trois années consécutives, l'autorisation délivrée pour ce médicament devient caduque.

6. L'autorité compétente peut, dans des circonstances exceptionnelles et pour des raisons de santé publique, accorder des dérogations aux paragraphes 4 et 5. Ces dérogations doivent être dûment justifiées.

▼B

Article 25

L'autorisation ne porte pas atteinte à la responsabilité de droit commun du fabricant et, le cas échéant, du titulaire.

▼M4

Article 26

1. L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 8 et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 10 *quater*, il apparaît que:

a) le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme favorable; ou que

b) l'effet thérapeutique du médicament est insuffisamment démontré par le demandeur; ou que

c) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

2. L'autorisation est également refusée si les renseignements ou les documents présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes à l'article 8 et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 10 *quater*.

3. Le demandeur ou le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché est responsable de l'exactitude des documents et des données fournis.

▼M4

CHAPITRE 4

Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée

Article 27

1. Il est institué un groupe de coordination en vue d'examiner toute question relative à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans deux États membres ou plus, selon les procédures prévues au présent chapitre. L'Agence assure le secrétariat de ce groupe de coordination.

2. Le groupe de coordination se compose d'un représentant par État membre nommé pour une période de trois ans renouvelable. Les membres du groupe de coordination peuvent se faire accompagner par des experts.

3. Le groupe de coordination établit son règlement intérieur, qui entre en vigueur après avis favorable de la Commission. Ce règlement intérieur est rendu public.

Article 28

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans plus d'un État membre, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique dans ces États membres. Le dossier comprend les renseignements et les documents visés à l'article 8 et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* et 11. Les documents joints contiennent une liste des États membres concernés par la demande.

Le demandeur demande à l'un des États membres d'agir en qualité d'«État membre de référence» et de préparer un rapport d'évaluation concernant le médicament, conformément aux paragraphes 2 ou 3.

2. Si le médicament a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, les États membres concernés reconnaissent l'autorisation de mise sur le marché octroyée par l'État membre de référence. À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché demande à l'État membre de référence, soit de préparer un rapport d'évaluation du médicament, soit, si nécessaire, de mettre à jour tout rapport d'évaluation existant. L'État membre de référence prépare ou met à jour le rapport d'évaluation dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande valide. Le rapport d'évaluation ainsi que le résumé approuvé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice sont transmis aux États membres concernés et au demandeur.

3. Si le médicament n'a pas reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, le demandeur demande à l'État membre de référence de préparer un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit et un projet d'étiquetage et de notice. L'État membre de référence élabore ces projets de documents dans un délai de cent-vingt jours à compter de la réception de la demande valide et les transmet aux États membres concernés et au demandeur.

4. Dans les quatre-vingt-dix jours qui suivent la réception des documents visés aux paragraphes 2 et 3, les États membres concernés approuvent le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice, et en informent l'État membre de référence. Ce dernier constate l'accord général, clôt la procédure et en informe le demandeur.

5. Chaque État membre dans lequel une demande a été introduite conformément au paragraphe 1 adopte une décision en conformité avec le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage et la notice tels qu'approuvés, dans un délai de trente jours à compter de la constatation de l'accord.

▼M4

Article 29

1. Si, dans le délai visé à l'article 28, paragraphe 4, un État membre ne peut approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, il motive sa position de manière détaillée et communique ses raisons à l'État membre de référence, aux autres États membres concernés et au demandeur. Les éléments du désaccord sont immédiatement communiqués au groupe de coordination.

2. La Commission adopte des lignes directrices qui définissent le risque potentiel grave pour la santé publique.

3. Au sein du groupe de coordination, tous les États membres visés au paragraphe 1 déploient tous leurs efforts pour parvenir à un accord sur les mesures à prendre. Ils offrent au demandeur la possibilité de faire connaître son point de vue oralement ou par écrit. Si, dans un délai de soixante jours à compter de la communication des éléments de désaccord, les États membres parviennent à un accord, l'État membre de référence constate l'accord, clôt la procédure et en informe le demandeur. L'article 28, paragraphe 5, s'applique.

4. Si, dans le délai de soixante jours visé au paragraphe 4, les États membres ne sont pas parvenus à un accord, l'Agence est immédiatement informée en vue de l'application de la procédure prévue aux articles 32, 33 et 34. Une description détaillée des questions sur lesquelles l'accord n'a pu se faire et les raisons du désaccord sont fournies à l'Agence. Une copie est envoyée au demandeur.

5. Dès que le demandeur est informé que la question a été soumise à l'Agence, il transmet immédiatement à celle-ci une copie des renseignements et des documents visés à l'article 28, paragraphe 1, premier alinéa.

6. Dans le cas visé au paragraphe 3, les États membres qui ont approuvé le rapport d'évaluation, le projet de résumé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice de l'État membre de référence peuvent, à la requête du demandeur, autoriser la mise sur le marché du médicament sans attendre l'issue de la procédure prévue à l'article 32. Dans ce cas, l'autorisation est octroyée sans préjudice de l'issue de cette procédure.

Article 30

1. Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément à l'article 8 et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* et 11, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, la suspension de celle-ci ou son retrait, un État membre, la Commission, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité des médicaments à usage humain, ci-après dénommé «comité», pour application de la procédure visée aux articles 32, 33 et 34.

2. Afin de promouvoir l'harmonisation des médicaments autorisés dans la Communauté, les États membres transmettent chaque année au groupe de coordination une liste de médicaments pour lesquels un résumé harmonisé des caractéristiques du produit devrait être élaboré.

Le groupe de coordination arrête une liste en tenant compte des propositions soumises par tous les États membres et la transmet à la Commission.

La Commission ou un État membre, en accord avec l'Agence et en tenant compte des opinions des parties intéressées, peuvent soumettre ces médicaments au comité conformément au paragraphe 1.

▼M4

Article 31

1. Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les États membres, la Commission ou le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché saisissent le comité pour application de la procédure prévue aux articles 32, 33 et 34 avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire, notamment pour tenir compte des informations recueillies conformément au titre IX.

L'État membre concerné ou la Commission identifient clairement la question soumise au comité pour avis et en informent le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les États membres et le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

2. Si la saisine du comité concerne une série de médicaments ou une classe thérapeutique, l'Agence peut limiter la procédure à certaines parties spécifiques de l'autorisation.

Dans ce cas, l'article 35 ne s'applique à ces médicaments que s'ils sont couverts par les procédures d'autorisation de mise sur le marché visées dans le présent chapitre.

Article 32

1. Lorsqu'il est fait référence à la procédure prévue au présent article, le comité délibère et émet un avis motivé sur la question soulevée dans les soixante jours qui suivent la date à laquelle la question lui a été soumise.

Toutefois, dans les cas soumis au comité conformément aux articles 30 et 31, ce délai peut être prorogé par le comité pour une durée supplémentaire pouvant aller jusqu'à quatre-vingt-dix jours, en tenant compte des opinions des demandeurs ou des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernés.

En cas d'urgence, et sur proposition de son président, le comité peut décider d'un délai plus court.

2. Afin d'examiner la question, le comité désigne l'un de ses membres comme rapporteur. Le comité peut également désigner des experts indépendants pour le conseiller sur des sujets spécifiques. Lorsqu'il désigne ces experts, le comité définit leurs tâches et fixe une date limite pour la réalisation de celles-ci.

3. Avant d'émettre son avis, le comité offre au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché la possibilité de fournir des explications écrites ou orales, dans un délai qu'il précise.

L'avis du comité est accompagné d'un projet de résumé des caractéristiques du produit et d'un projet d'étiquetage et de notice.

En cas de besoin, le comité peut inviter toute autre personne à lui fournir des renseignements sur la question qui lui est soumise.

Le comité peut suspendre les délais visés au paragraphe 1 pour permettre au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de préparer ses explications.

4. L'Agence informe immédiatement le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lorsque, de l'avis du comité:

a) la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation, ou

▼M4

b) le résumé des caractéristiques du produit, proposé par le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché selon l'article 11, devrait être modifié, ou

c) l'autorisation devrait être soumise à certaines conditions, eu égard aux conditions jugées essentielles pour un usage sûr et efficace du médicament, y compris la pharmacovigilance, ou

d) une autorisation de mise sur le marché devrait être suspendue, modifiée ou retirée.

Dans les quinze jours suivant la réception de l'avis, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut notifier par écrit à l'Agence son intention de demander un réexamen de l'avis. Dans ce cas, il transmet les motifs détaillés de la demande à l'Agence dans un délai de soixante jours à compter de la réception de l'avis.

Dans les soixante jours suivant la réception des motifs de la demande, le comité réexamine son avis conformément à l'article 62, paragraphe 1, quatrième alinéa, du règlement (CEE) nº 726/2004. Les conclusions rendues sur la demande sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 5 du présent article.

5. Dans les quinze jours suivant son adoption, l'Agence transmet l'avis final du comité aux États membres, à la Commission et au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en même temps qu'un rapport décrivant l'évaluation du médicament et les raisons qui motivent ses conclusions.

En cas d'avis favorable à l'autorisation ou au maintien de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné, les documents suivants sont annexés à l'avis:

a) un projet de résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 11;

b) les conditions auxquelles l'autorisation est soumise au sens du paragraphe 4, point c);

c) le détail de toutes conditions ou restrictions recommandées à l'égard de l'usage sûr et efficace du médicament concerné;

d) les projets d'étiquetage et de notice.

▼B

Article 33

Dans les ►M4 quinze ◄ jours suivant la réception de l'avis, la Commission prépare un projet de décision concernant la demande, en tenant compte des dispositions du droit communautaire.

Dans le cas d'un projet de décision visant à délivrer l'autorisation de mise sur le marché, les documents mentionnés ►M4 à l'article 32, paragraphe 5, deuxième alinéa ◄, y sont annexés.

Dans le cas exceptionnel où le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'agence, la Commission joint également une annexe où sont expliquées en détail les raisons des différences.

Le projet de décision est transmis aux États membres et au demandeur►M4 ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ◄.

▼M4

Article 34

1. La Commission arrête une décision définitive conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 3, et dans les quinze jours qui suivent la fin de celle-ci.

▼M4

2. Le règlement intérieur du comité permanent institué à l'article 121, paragraphe 1, est adapté afin de tenir compte des tâches qui lui sont attribuées par le présent chapitre.

Ces adaptations prévoient que:

a) sauf dans le cas prévu à l'article 33, troisième alinéa, le comité permanent émet son avis par écrit,

b) les États membres disposent d'un délai de vingt-deux jours pour communiquer à la Commission leurs observations écrites au sujet du projet de décision. Toutefois, si une décision doit être arrêtée d'urgence, un délai plus court peut être fixé par le président en fonction du degré d'urgence. Ce délai ne peut être inférieur à cinq jours, sauf dans des circonstances exceptionnelles;

c) les États membres ont la faculté de demander par écrit que le projet de décision soit examiné par le comité permanent réuni en séance plénière.

Lorsque la Commission estime que les observations écrites présentées par un État membre soulèvent de nouvelles questions importantes d'ordre scientifique ou technique qui n'ont pas été abordées dans l'avis rendu par l'Agence, le président suspend la procédure et renvoie la demande devant l'Agence pour examen complémentaire.

Les dispositions nécessaires à la mise en œuvre du présent paragraphe sont arrêtées par la Commission conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.

3. La décision visée au paragraphe 1 est adressée à tous les États membres et communiquée pour information au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou au demandeur. Les États membres concernés et l'État membre de référence octroient ou retirent l'autorisation de mise sur le marché ou apportent toute modification aux termes de cette autorisation qui peut être nécessaire pour la mettre en conformité avec la décision dans les trente jours suivant sa notification et y font référence. Ils en informent la Commission et l'Agence.

▼B

Article 35

1. Toute demande, présentée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de modifier l'autorisation de mise sur le marché accordée selon les dispositions du présent chapitre, doit être soumise à tous les États membres qui ont déjà autorisé le médicament concerné.

La Commission, après consultation de l'agence, prend des arrangements appropriés pour l'examen des modifications apportées aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

▼M4

———————

▼M7

La Commission adopte ces arrangements par voie de règlement d'exécution. Cette mesure, visant à modifier les éléments non essentiels de la présente directive en la complétant, est arrêtée conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 121, paragraphe 2 *bis*.

▼B

2. En cas d'arbitrage soumis à la Commission, la procédure prévue aux articles 32, 33 et 34 s'applique mutatis mutandis aux modifications apportées à l'autorisation de mise sur le marché.

▼B

Article 36

1. Quand un État membre considère que la modification de l'autorisation de mise sur le marché, qui a été octroyée selon les dispositions du présent chapitre, ou que sa suspension ou son retrait sont nécessaires à la protection de la santé publique, il en informe immédiatement l'agence pour application des procédures prévues aux articles 32, 33 et 34.

2. Sans préjudice de l'article 31, dans des cas exceptionnels, lorsqu'une action d'urgence est indispensable pour protéger la santé publique, et jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise, un État membre peut suspendre la mise sur le marché et l'utilisation du médicament concerné sur son territoire. Il informe la Commission et les autres États membres, au plus tard le jour ouvrable suivant, des raisons d'une telle mesure.

Article 37

Les articles 35 et 36 s'appliquent mutatis mutandis aux médicaments autorisés par les États membres à la suite de l'avis du comité donné selon l'article 4 de la directive 87/22/CEE, avant le 1er janvier 1995.

Article 38

1. L'agence publie un rapport annuel sur l'application des procédures prévues dans le présent chapitre et transmet ce rapport pour information au Parlement européen et au Conseil.

▼M4

2. Au moins tous les dix ans, la Commission publie un rapport sur l'expérience acquise sur la base des procédures décrites dans le présent chapitre et propose toutes les modifications qui peuvent s'avérer nécessaires pour améliorer ces procédures. La Commission transmet ce rapport au Parlement européen et au Conseil.

Article 39

L'article 29, paragraphes 4, 5 et 6, et les articles 30 à 34 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 14.

Les articles 28 à 34 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 16, paragraphe 2.

▼B

TITRE IV

FABRICATION ET IMPORTATION

Article 40

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments sur leur territoire soit soumise à la possession d'une autorisation. Cette autorisation de fabrication est requise même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation.

2. L'autorisation visée au paragraphe 1 est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation.

Toutefois, cette autorisation n'est pas exigée pour les préparations, divisions, changements de conditionnement ou présentation, dans la mesure où ces opérations sont exécutées, uniquement en vue de la délivrance au détail, par des pharmaciens dans une officine ou par d'autres personnes

▼B

légalement autorisées dans les États membres à effectuer lesdites opérations.

3. L'autorisation visée au paragraphe 1 est exigée également pour les importations en provenance de pays tiers dans un État membre; à cette fin, le présent titre et l'article 118 s'appliquent à de telles importations de la même manière qu'ils s'appliquent à la fabrication.

▼M4

4. Les États membres transmettent à l'Agence une copie de l'autorisation visée au paragraphe 1. L'Agence enregistre ces informations dans la banque de données communautaires visée à l'article 111, paragraphe 6.

▼B

Article 41

Pour obtenir l'autorisation de fabrication, le demandeur doit satisfaire au moins aux exigences suivantes:

a) spécifier les médicaments et les formes pharmaceutiques à fabriquer ou à importer ainsi que l'endroit de leur fabrication et/ou de leur contrôle;

b) disposer, pour leur fabrication ou leur importation, des locaux, de l'équipement technique et des possibilités de contrôle appropriés et suffisants répondant aux exigences légales que l'État membre concerné prévoit, tant du point de vue de la fabrication et du contrôle que de la conservation des médicaments, dans le respect des dispositions de l'article 20;

c) disposer d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 48.

le demandeur doit fournir, dans sa demande, les renseignements justificatifs.

Article 42

1. L'autorité compétente de l'État membre ne délivre l'autorisation de fabrication qu'après s'être assurée, par une enquête réalisée par ses agents, que les renseignements fournis en application de l'article 41 sont exacts.

2. L'autorisation peut être assortie, pour garantir le respect des conditions prévues à l'article 41, de certaines obligations imposées soit à l'occasion de son octroi, soit postérieurement à sa délivrance.

3. L'autorisation ne s'applique qu'aux locaux indiqués dans la demande ainsi qu'aux médicaments et aux formes pharmaceutiques indiquées dans cette même demande.

Article 43

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de fabrication n'excède pas un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de la réception de la demande par l'autorité compétente.

Article 44

En cas de demande de modification par le titulaire de l'autorisation de fabrication de l'un des éléments visés à l'article 41, premier alinéa, points a) et b), la durée de la procédure concernant cette demande ne dépasse pas trente jours. Dans les cas exceptionnels, ce délai peut être prorogé jusqu'à quatre-vingt-dix jours.

▼B

Article 45

L'autorité compétente de l'État membre peut exiger du demandeur des compléments d'information en ce qui concerne les renseignements fournis en application de l'article 41 ainsi qu'en ce qui concerne la personne qualifiée visée à l'article 48; lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, les délais prévus aux articles 43 et 44 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies.

Article 46

Le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu au moins:

a) de disposer du personnel répondant aux exigences légales prévues par l'État membre concerné tant du point de vue de la fabrication que des contrôles;

b) de ne céder les médicaments autorisés qu'en conformité avec la législation des États membres concernés;

c) d'informer préalablement l'autorité compétente de toute modification qu'il désirerait apporter à l'un des renseignements fournis en application de l'article 41; toutefois, l'autorité compétente est informée sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 48;

d) de rendre ses locaux, en tout temps, accessibles aux agents de l'autorité compétente de l'État membre concerné;

e) de mettre la personne qualifiée visée à l'article 48 en mesure d'accomplir sa mission, notamment en mettant à sa disposition tous les moyens nécessaires;

▼M4

f) de respecter les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments et d'utiliser seulement en tant que matières premières des substances actives fabriquées conformément aux lignes directrices détaillées relatives aux bonnes pratiques de fabrication des matières premières.

▼M7

Le présent point est également applicable à certains excipients, dont la liste et les conditions spécifiques d'application sont arrêtées par une directive adoptée par la Commission. Cette mesure, visant à modifier les éléments non essentiels de la présente directive en la complétant, est arrêtée conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 121, paragraphe 2 *bis*.

▼M4

Article 46 bis

1. Aux fins de la présente directive, la fabrication de substances actives utilisées comme matières premières comprend la fabrication complète ou partielle et l'importation d'une substance active utilisée comme matière première, telle que définie à l'annexe I, partie I, point 3.2.1.1 b), ainsi que les divers procédés de division, conditionnement ou présentation préalables à son incorporation dans un médicament, y compris le reconditionnement ou le réétiquetage, tels qu'effectués par un distributeur de matières premières.

▼M7

2. La Commission peut modifier le paragraphe 1 pour l'adapter aux progrès scientifiques et techniques. Cette mesure, visant à modifier les éléments non essentiels de la présente directive, est arrêtée conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 121, paragraphe 2 *bis*.

▼B

Article 47

▼M7

Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments visés à l'article 46, point f), sont adoptés sous forme d'une directive. Cette mesure, visant à modifier des éléments non essentiels de la présente directive en la complétant, est arrêtée conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 121, paragraphe 2 *bis*.

▼B

Des lignes directrices détaillées conformes à ces principes sont publiées par la Commission et révisées en cas de besoin pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

▼M4

Les principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives utilisées comme matières premières visés à l'article 46, point f), sont adoptés sous la forme de lignes directrices détaillées.

La Commission publie également des lignes directrices sur la forme et le contenu de l'autorisation visée à l'article 40, paragraphe 1, sur les rapports visés à l'article 111, paragraphe 3, ainsi que sur la forme et le contenu du certificat de bonnes pratiques de fabrication visé à l'article 111, paragraphe 5.

▼B

Article 48

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que le titulaire de l'autorisation de fabrication dispose d'une façon permanente et continue d'au moins une personne qualifiée répondant aux conditions prévues à l'article 49, responsable notamment de l'exécution des obligations spécifiées à l'article 51.

2. S'il répond personnellement aux conditions prévues à l'article 49, le titulaire de l'autorisation peut assumer lui-même la responsabilité visée au paragraphe 1.

Article 49

1. Les États membres assurent que la personne qualifiée visée à l'article 48 répond aux conditions ►M4 ——— ◄de qualification prévues aux paragraphes 2 et 3.

2. La personne qualifiée doit être en possession d'un diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant un cycle de formation universitaire, ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'État membre intéressé, s'étendant sur une durée minimale de quatre années d'enseignement théorique et pratique dans l'une des disciplines scientifiques suivantes: pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie.

Toutefois, la durée minimale du cycle de formation universitaire peut être de trois ans et demi lorsque le cycle de formation est suivi d'une période de formation théorique et pratique d'une durée minimale d'un an et comportant un stage d'au moins six mois dans une officine ouverte au public, sanctionnée par un examen de niveau universitaire.

Lorsque, dans un État membre, coexistent deux cycles de formation universitaire ou reconnus équivalents par cet État dont l'un s'étend sur quatre années et l'autre sur trois années, le diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant le cycle de formation universitaire, ou reconnu équivalent, de trois ans est considéré comme remplissant la condition de durée visée au deuxième alinéa pour autant que les diplômes, certificats ou autres titres sanctionnant les deux cycles de formation soient reconnus équivalents par cet État.

▼B

Le cycle de formation comporte un enseignement théorique et pratique portant au moins sur les matières de base suivantes:

— physique expérimentale,

— chimie générale et inorganique,

— chimie organique,

— chimie analytique,

— chimie pharmaceutique, y compris l'analyse des médicaments,

— biochimie générale et appliquée (médicale),

— physiologie,

— microbiologie,

— pharmacologie,

— technologie pharmaceutique,

— toxicologie,

— pharmacognosie (étude de la composition et des effets des substances actives naturelles d'origine végétale ou animale).

L'enseignement de ces matières doit être dosé de façon à permettre à l'intéressé d'assumer les obligations spécifiées à l'article 51.

Dans la mesure où certains diplômes, certificats ou autres titres énumérés au premier alinéa ne respectent pas les critères fixés au présent paragraphe, l'autorité compétente de l'État membre s'assure que l'intéressé fait la preuve de connaissances satisfaisantes dans les matières en cause.

3. La personne qualifiée doit avoir exercé pendant au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation de fabrication, des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des substances actives ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.

La durée de l'expérience pratique peut être diminuée d'une année lorsque le cycle de formation universitaire s'étend sur une durée d'au moins cinq ans et d'un an et demi lorsque ce cycle de formation s'étend sur une durée d'au moins six ans.

Article 50

1. Une personne exerçant dans un État membre les activités de la personne visée à l'article 48 au moment de la mise en application de la directive 75/319/CEE, sans répondre aux dispositions de l'article 49, est qualifiée pour continuer à exercer ces activités ►M4 au sein de la Communauté ◄.

2. Le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre, sanctionnant un cycle de formation universitaire ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'État membre intéressé dans une discipline scientifique qui l'habilite à exercer les activités de la personne visée à l'article 48, conformément à la législation de cet État, peut, lorsqu'il a commencé sa formation avant le 21 mai 1975, être considéré comme qualifié pour assumer dans cet État la charge de la personne visée à l'article 48 à condition d'avoir au préalable exercé, avant le 21 mai 1985, pendant au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation de fabrication, des activités de surveillance de production et/ou des activités d'analyse qualitative et quantitative des substances actives ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments sous l'autorité directe d'une personne visée à l'article 48.

▼B

Lorsque l'intéressé a acquis l'expérience pratique visée au premier alinéa avant le 21 mai 1965, il est exigé une année supplémentaire d'expérience pratique répondant aux conditions visées au premier alinéa et effectuée immédiatement avant l'exercice de ces activités.

Article 51

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la personne qualifiée visée à l'article 48, sans préjudice de ses relations avec le titulaire de l'autorisation de fabrication, ait la responsabilité, dans le cadre des procédures visées à l'article 52, de veiller que:

a) dans le cas de médicaments fabriqués dans l'État membre concerné, chaque lot de médicaments a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur dans cet État membre et dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché;

▼M4

b) dans le cas de médicaments en provenance de pays tiers, même si la fabrication a été effectuée dans la Communauté, chaque lot de fabrication importé a fait l'objet, dans un État membre, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

▼B

Les lots de médicaments ainsi contrôlés dans un État membre sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont mis sur le marché dans un autre État membre, accompagnés des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée.

2. Dans le cas d'un médicament importé d'un pays tiers, lorsque des arrangements appropriés sont intervenus entre la Communauté et le pays exportateur garantissant que le fabricant du médicament applique des règles de bonnes pratiques de fabrication, au moins équivalentes à celles prescrites par la Communauté, et que les contrôles prévus au paragraphe 1, premier alinéa, point b), ont été effectués dans le pays exportateur, la personne qualifiée peut être relevée de la responsabilité de la réalisation de ces contrôles.

3. Dans tous les cas, et notamment lorsque les médicaments sont livrés à la vente, la personne qualifiée doit attester que chaque lot de fabrication répond aux dispositions du présent article, sur un registre ou document équivalent prévu à cet effet; ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant une période respectant les dispositions de l'État membre concerné et au moins pendant une période de cinq ans.

Article 52

Les États membres assurent le respect des obligations de la personne qualifiée visée à l'article 48 par des mesures administratives appropriées, ou par la soumission à une discipline professionnelle.

Les États membres peuvent prévoir la suspension temporaire de cette personne dès l'ouverture d'une procédure administrative ou disciplinaire à son encontre pour manquement à ses obligations.

Article 53

Les dispositions du présent titre sont en outre applicables aux médicaments homéopathiques.

▼B

TITRE V

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Article 54

L'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire de tout médicament doit porter les mentions suivantes:

▼M4

a) le nom du médicament suivi de son dosage et de sa forme pharmaceutique et, le cas échéant, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes); lorsque le médicament contient jusqu'à trois substances actives, la dénomination commune internationale (DCI) ou, si celle-ci n'existe pas, la dénomination commune;

▼B

b) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unités de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes;

c) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prises;

d) une liste des excipients qui ont une action ou un effet notoire et qui sont prévus dans les ►M4 indications détaillées ◄ publiées au titre de l'article 65. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients doivent être mentionnés;

▼M4

e) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration. Un espace est prévu pour indiquer la posologie prescrite;

f) une mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée et de la vue des enfants;

▼B

g) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament;

h) la date de péremption en clair (mois/année);

i) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

▼M4

j) les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments, le cas échéant, ainsi qu'une référence à tout système de collecte approprié mis en place;

k) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom du représentant du titulaire désigné par ce dernier;

▼B

l) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché;

m) le numéro du lot de fabrication;

▼M4

n) pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication d'utilisation.

▼B

Article 55

1. Les conditionnements primaires autres que ceux visés aux paragraphes 2 et 3 doivent porter les mentions prévues ►M4 à l'article 54 ◄.

▼B

2. Lorsqu'ils sont contenus dans un emballage extérieur conforme aux prescriptions des articles 54 et 62, les conditionnements primaires qui se présentent sous forme de blister doivent porter au moins les mentions suivantes:

▼M4

— le nom du médicament tel que prévu à l'article 54, point a),

▼B

— le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché,

— la date de péremption,

— le numéro du lot de fabrication.

3. Les petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner les informations prévues aux articles 54 et 62 doivent porter au moins les mentions suivantes:

▼M4

— le nom du médicament tel que prévu à l'article 54, point a), et, si nécessaire, la voie d'administration,

▼B

— le mode d'administration,

— la date de péremption,

— le numéro du lot de fabrication,

— le contenu en poids, en volume ou en unités.

Article 56

Les mentions prévues aux articles 54, 55 et 62 doivent être inscrites de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles.

▼M4

Article 56 bis

Le nom du médicament visé à l'article 54, point a), doit également figurer en braille sur l'emballage. Le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que la notice d'information soit disponible, sur demande des organisations de patients, dans des formats appropriés pour les aveugles et les mal-voyants.

▼B

Article 57

Par dérogation à l'article 60, les États membres peuvent exiger le recours à certaines modalités d'étiquetage du médicament permettant:

— l'indication du prix du médicament,

— l'indication des conditions de remboursement par les organismes de sécurité sociale,

— l'indication du statut légal de délivrance au patient, conformément au titre VI,

— l'identification et l'authenticité.

▼M4

En ce qui concerne les médicaments autorisés conformément au règlement (CE) nº 726/2004, les États membres respectent, lorsqu'ils appliquent le présent article, les indications détaillées visées à l'article 65 de la présente directive.

▼B

Article 58

L'inclusion d'une notice dans l'emballage de tout médicament est obligatoire, sauf si toute l'information exigée aux articles 59 et 62 figure directement sur l'emballage extérieur ou sur le conditionnement primaire.

▼M4

Article 59

1. La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit; elle doit comporter, dans cet ordre:

a) pour l'identification du médicament:

   i) le nom du médicament suivie du dosage et de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes); la dénomination commune doit figurer lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et que sa dénomination est un nom de fantaisie;

   ii) la catégorie pharmaco-thérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient;

b) les indications thérapeutiques;

c) une liste des informations nécessaires avant la prise du médicament:

   i) contre-indications;

   ii) précautions d'emploi appropriées;

   iii) interactions médicamenteuses et autres interactions (par exemple alcool, tabac, aliments), susceptibles d'affecter l'action du médicament;

   iv) mises en garde spéciales;

d) les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier:

   i) la posologie;

   ii) le mode et, si nécessaire, la voie d'administration;

   iii) la fréquence de l'administration, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament peut ou doit être administré;

   et, le cas échéant, selon la nature du produit:

   iv) la durée du traitement, lorsqu'elle doit être limitée;

   v) l'action à entreprendre en cas de surdosage (par exemple symptômes, conduites d'urgence);

   vi) l'attitude à adopter au cas où la prise d'une ou plusieurs doses a été omise;

   vii) l'indication, si nécessaire, du risque d'un syndrome de sevrage;

   viii) la recommandation spécifique à consulter le médecin ou le pharmacien pour tout éclaircissement concernant l'utilisation du produit;

e) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre; le patient devrait être expressément invité à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas décrit dans la notice;

f) un renvoi à la date de péremption figurant sur l'emballage, avec:

   i) une mise en garde contre la prise du médicament au-delà de cette date;

▼M4

ii) s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation;

iii) si nécessaire, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration;

iv) la composition qualitative complète (en substances actives et excipients) ainsi que la composition quantitative en substances actives, en utilisant les dénominations communes, pour chaque présentation du médicament;

v) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume, ou en unités de prises, pour chaque présentation du médicament;

vi) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom de ses représentants désignés dans les États membres;

vii) le nom et l'adresse du fabricant;

g) lorsque le médicament est autorisé conformément aux articles 28 à 39 sous des noms différents dans les États membres concernés, une liste des noms autorisés dans chacun des États membres;

h) la date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.

2. L'énumération prévue au paragraphe 1, point c), doit:

a) tenir compte de la situation particulière de certaines catégories d'utilisateurs (enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques);

b) mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à manipuler des machines;

c) inclure la liste des excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation sûre et efficace du médicament et qui est prévue dans les indications détaillées publiées en application de l'article 65.

3. La notice doit refléter les résultats de la consultation de groupes cibles de patients, afin de garantir sa lisibilité, sa clarté et sa facilité d'utilisation.

▼B

Article 60

Les États membres ne peuvent interdire ou empêcher la mise sur le marché de médicaments sur leur territoire pour une raison liée à l'étiquetage ou à la notice, lorsque ceux-ci sont conformes aux prescriptions du présent titre.

Article 61

▼M4

1. Une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire du médicament, ainsi que le projet de notice, sont soumis aux autorités compétentes en matière d'autorisation de mise sur le marché lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Sont, par ailleurs, fournis à l'autorité compétente les résultats des évaluations réalisées en coopération avec des groupes cibles de patients.

▼B

2. L'autorité compétente ne s'oppose pas à la mise sur le marché du médicament si l'étiquetage ou la notice sont conformes aux prescriptions du présent titre, et s'ils sont en conformité avec les renseignements figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.

3. Tout projet de modification d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice couvert par le présent titre et non lié au résumé des caractéristiques du produit est soumis à l'autorité compétente en matière d'au-

▼B

torisation de mise sur le marché. Si cette autorité compétente ne s'est pas prononcée contre le projet de modification dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant l'introduction de la demande, le demandeur peut procéder à la mise en œuvre des modifications.

4. Le fait que l'autorité compétente ne se soit pas opposée à la mise sur le marché du médicament en application du paragraphe 2 ou à une modification de l'étiquetage ou de la notice en application du paragraphe 3 ne porte pas atteinte à la responsabilité de droit commun du fabricant et►M4 ———— ◄ du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 62

L'emballage extérieur et la notice peuvent comporter des signes ou des pictogrammes visant à expliciter certaines des informations visées à l'article 54 et à l'article 59, paragraphe 1, ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit, utiles ►M4 pour le patient ◄, à l'exclusion de tout élément pouvant présenter un caractère promotionnel.

Article 63

1. Les mentions prévues aux articles 54, 59 et 62 pour l'étiquetage doivent être rédigées dans la ou les langues officielles de l'État membre de mise sur le marché.

La disposition du premier alinéa ne fait pas obstacle à ce que ces mentions soient rédigées en plusieurs langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées.

▼M4

Dans le cas de certains médicaments orphelins, les mentions prévues à l'article 54 peuvent, sur demande dûment motivée, être rédigées dans une seule des langues officielles de la Communauté.

2. La notice doit être rédigée et conçue de façon à être claire et compréhensible, permettant ainsi aux utilisateurs d'agir de façon appropriée, si nécessaire avec l'aide de professionnels de santé. La notice doit être facilement lisible dans la ou les langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché.

Le premier alinéa ne fait pas obstacle à ce que la notice soit rédigée en plusieurs langues, à condition que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées.

3. Lorsque le médicament n'est pas destiné à être fourni directement au patient, les autorités compétentes peuvent dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et la notice, et de rédiger la notice dans la ou les langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché.

▼B

Article 64

En cas de non-respect des prescriptions du présent titre, les autorités compétentes des États membres pourront procéder, après une mise en demeure à l'intéressé non suivie d'effet, à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché, jusqu'à ce que l'étiquetage et la notice du médicament en cause soient mis en conformité avec les prescriptions du présent titre.

▼M4

Article 65

La Commission, en consultation avec les États membres et les parties concernées, formule et publie des indications détaillées concernant notamment:

a) la formulation de certaines mises en garde spéciales pour certaines catégories de médicaments;

b) les besoins particuliers d'information relatifs aux médicaments non soumis à prescription;

c) la lisibilité des mentions figurant sur l'étiquetage et sur la notice;

d) les méthodes d'identification et d'authentification des médicaments;

e) la liste des excipients qui doivent figurer sur l'étiquetage des médicaments ainsi que la manière dont ces excipients doivent être indiqués;

f) les modalités harmonisées de mise en œuvre de l'article 57.

▼B

Article 66

1. L'emballage extérieur et le récipient de médicaments contenant des radionucléides doivent être étiquetés conformément aux réglementations de l'agence internationale de l'énergie atomique sur la sécurité du transport des matériaux radioactifs. De plus, l'étiquetage doit répondre aux dispositions énoncées aux paragraphes 2 et 3.

2. L'étiquetage du blindage de protection doit comporter les renseignements mentionnés à l'article 54. En outre, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon et, pour une heure et date données, indiquer s'il y a lieu la quantité totale ou unitaire de radioactivité et le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient.

3. L'étiquetage du flacon doit comporter les renseignements suivants:

— le nom ou code du médicament, y compris le nom ou symbole chimique du radionucléide,

— l'identification du lot et la date de péremption,

— le symbole international de la radioactivité,

▼M4

— le nom et l'adresse du fabricant,

▼B

— la quantité de radioactivité comme spécifié au paragraphe 2.

Article 67

L'autorité compétente vérifie qu'une notice d'instructions détaillées est jointe à l'emballage des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs de radionucléides, trousses de radionucléides ou précurseurs de radionucléides. Le texte de cette notice doit être établi conformément à l'article 59. En outre, la notice doit inclure les précautions à prendre par l'utilisateur et le patient durant la préparation et l'administration du médicament et les précautions spéciales pour l'élimination de l'emballage et de ses contenus non utilisés.

Article 68

Sans préjudice des dispositions de l'article 69, les médicaments homéopathiques doivent être étiquetés conformément aux dispositions du

▼B

présent titre et être identifiés, par la mention de leur nature homéopathique en caractères clairs et lisibles.

Article 69

1. L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des médicaments visés à l'article 14, paragraphe 1, portent de manière obligatoire et exclusivement les mentions suivantes, outre l'indication très apparente «médicament homéopathique»:

▼M4

— dénomination scientifique de la ou des souches suivie du degré de dilution en employant les symboles de la pharmacopée utilisée conformément à l'article 1er, point 5); si le médicament homéopathique est composé de plusieurs souches, la dénomination scientifique des souches dans l'étiquetage peut être complétée par un nom de fantaisie,

▼B

— nom et adresse du titulaire de l'enregistrement et, le cas échéant, du fabricant,

— mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration,

— date de péremption en clair (mois, année),

— forme pharmaceutique,

— contenance du modèle de vente,

— précautions particulières de conservation, s'il y a lieu,

— mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament,

— numéro du lot de fabrication,

— numéro d'enregistrement,

— médicament homéopathique «sans indications thérapeutiques approuvées»,

▼M4

— avertissement conseillant à l'utilisateur de consulter un médecin si les symptômes persistent.

▼B

2. Par dérogation au paragraphe 1, les États membres peuvent exiger le recours à certaines modalités d'étiquetage permettant l'indication:

— du prix du médicament,

— des conditions de remboursement par les organismes de sécurité sociale.

TITRE VI

CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS

Article 70

1. Lorsqu'elles autorisent la mise sur le marché d'un médicament, les autorités compétentes précisent la classification du médicament en:

— médicament soumis à prescription médicale,

— médicament non soumis à prescription.

Elles appliquent à cette fin les critères énumérés à l'article 71, paragraphe 1.

▼B

2. Les autorités compétentes peuvent fixer des sous-catégories pour les médicaments qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. Dans ce cas, elles se réfèrent à la classification suivante:

▼M4

a) médicaments sur prescription médicale à délivrance renouvelable ou non renouvelable;

▼B

b) médicaments soumis à prescription médicale spéciale;

▼M4

c) médicaments sur prescription médicale dite «restreinte», réservés à certains milieux spécialisés.

▼B

Article 71

1. Les médicaments sont soumis à prescription médicale lorsqu'ils:

— sont susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale,

ou

— sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé,

ou

— contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets indésirables,

ou

— sont, sauf exception, prescrits par un médecin pour être administrés par voie parentérale.

2. Lorsque les États membres prévoient la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale spéciale, ils tiennent compte des éléments suivants:

— le médicament contient, à une dose non exonérée, une substance classée comme stupéfiant ou psychotrope au sens des conventions internationales telles que la convention des Nations unies de 1961 et 1971,

ou

— le médicament est susceptible, en cas d'usage anormal, de faire l'objet de risques importants d'abus médicamenteux, d'entraîner une pharmacodépendance ou d'être détourné de son usage à des fins illégales,

ou

— le médicament contient une substance qui, du fait de sa nouveauté ou de ses propriétés, pourrait être considérée comme appartenant au groupe visé au deuxième tiret, par mesure de précaution.

3. Lorsque les États membres prévoient la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale restreinte, ils tiennent compte des éléments suivants:

— le médicament, du fait de ses caractéristiques pharmacologiques ou de sa nouveauté, ou pour des raisons de santé publique, est réservé à des traitements qui ne peuvent être suivis qu'en milieu hospitalier,

ou

▼B

— le médicament est utilisé dans le traitement de maladies qui doivent être diagnostiquées en milieu hospitalier ou dans des établissements disposant de moyens de diagnostic adéquats, mais l'administration et le suivi peuvent se faire hors de l'hôpital,

ou

— le médicament est destiné à des patients ambulatoires mais son emploi peut produire des effets indésirables très graves, ce qui requiert une prescription établie, au besoin, par un spécialiste et une surveillance particulière pendant le traitement.

4. Une autorité compétente peut déroger à l'application des paragraphes 1, 2 et 3 eu égard:

a) à la dose maximale unique ou à la dose maximale journalière, au dosage, à la forme pharmaceutique, à certains conditionnements, et/ou

b) à d'autres conditions d'utilisation qu'elle a spécifiées.

5. Si une autorité compétente ne classe pas un médicament dans l'une des sous-catégories visées à l'article 70, paragraphe 2, elle doit néanmoins tenir compte des critères visés aux paragraphes 2 et 3 du présent article pour déterminer si un médicament doit être classé dans la catégorie des médicaments délivrés uniquement sur prescription médicale.

Article 72

Les médicaments non soumis à prescription sont ceux qui ne répondent pas aux critères énumérés à l'article 71.

Article 73

Les autorités compétentes établissent la liste des médicaments dont la délivrance est soumise sur leur territoire à l'obligation de prescription médicale, en précisant, si nécessaire, la catégorie de classement. Elles mettent à jour cette liste annuellement.

▼M4

Article 74

Lorsque des éléments nouveaux sont portés à la connaissance des autorités compétentes, celles-ci réexaminent et, le cas échéant, modifient la classification d'un médicament, en appliquant les critères énumérés à l'article 71.

Article 74 bis

Lorsqu'une modification de la classification d'un médicament a été autorisée sur la base d'essais précliniques ou cliniques significatifs, l'autorité compétente ne se réfère pas aux résultats de ces essais lors de l'examen d'une demande émanant d'un autre demandeur ou titulaire d'une autorisation de mise sur le marché en vue de modifier la classification de la même substance pendant une période d'un an après l'autorisation de la première modification.

▼B

Article 75

Chaque année, les États membres communiquent à la Commission et aux autres États membres les modifications qu'ils ont apportées à la liste visée à l'article 73.

▼B

TITRE VII

DISTRIBUTION EN GROS DES MÉDICAMENTS

Article 76

►M4 1. ◄ Sans préjudice de l'article 6, les États membres prennent toute mesure utile pour que ne soient distribués sur leur territoire que des médicaments pour lesquels une autorisation de mise sur le marché conforme au droit communautaire a été délivrée.

▼M4

2. En ce qui concerne les activités de distribution en gros et de stockage, le médicament doit être couvert par une autorisation de mise sur le marché accordée en vertu du règlement (CE) nº 726/2004 ou par une autorité compétente d'un État membre conformément à la présente directive.

3. Tout distributeur autre que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui importe un produit d'un autre État membre notifie son intention d'importer ce produit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le produit sera importé. Dans le cas des produits pour lesquels aucune autorisation n'a été délivrée en vertu du règlement (CE) nº 726/2004, la notification à l'autorité compétente est sans préjudice des autres procédures prévues par la législation de cet État membre.

▼B

Article 77

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la distribution en gros des médicaments soit soumise à la possession d'une autorisation d'exercer l'activité de grossiste en médicaments, précisant le lieu pour lequel elle est valable.

2. Lorsque les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public peuvent également, en vertu de leur législation nationale, exercer une activité de grossiste, ces personnes sont soumises à l'autorisation visée au paragraphe 1.

3. La possession d'une autorisation de fabrication emporte celle de distribuer en gros les médicaments concernés par cette autorisation. La possession d'une autorisation d'exercer l'activité de grossiste en médicaments ne dispense pas de l'obligation de posséder l'autorisation de fabrication et de respecter les conditions fixées à cet égard, même lorsque l'activité de fabrication ou d'importation est exercée accessoirement.

4. À la requête de la Commission ou de tout État membre, les États membres sont tenus de fournir toute information utile concernant les autorisations individuelles qu'ils ont octroyées en vertu du paragraphe 1.

5. Le contrôle des personnes autorisées à exercer l'activité de grossistes en médicaments, et l'inspection des locaux dont elles disposent, sont effectués sous la responsabilité de l'État membre qui a octroyé l'autorisation.

6. L'État membre qui a octroyé l'autorisation visée au paragraphe 1 suspend ou retire cette autorisation si les conditions d'autorisation cessent d'être remplies. Il en informe immédiatement les autres États membres et la Commission.

7. Si un État membre estime que, en ce qui concerne le titulaire d'une autorisation octroyée par un autre État membre en vertu du paragraphe 1, les conditions d'autorisation ne sont pas ou ne sont plus respectées, il en informe immédiatement la Commission et l'autre État membre concerné. Celui-ci prend toutes les mesures nécessaires et communique

▼B

à la Commission et au premier État membre les décisions prises et les motifs de ces décisions.

Article 78

Les États membres veillent à ce que la procédure pour l'examen de la demande de l'autorisation de distribution n'excède pas quatre-vingt-dix jours à compter de la date de la réception de la demande par l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Le cas échéant, l'autorité compétente peut exiger du demandeur qu'il fournisse toute information nécessaire concernant les conditions d'autorisation. Lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, le délai prévu au premier alinéa est suspendu jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies.

Article 79

Pour obtenir l'autorisation de distribution, le demandeur doit satisfaire au moins aux exigences suivantes:

a) disposer des locaux, d'installations et d'équipements, adaptés et suffisants, de façon à assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments;

b) disposer d'un personnel et notamment d'une personne responsable désignée, qualifiée dans les conditions prévues par la législation de l'État membre concerné;

c) s'engager à respecter les obligations qui lui incombent en vertu de l'article 80.

Article 80

Le titulaire d'une autorisation de distribution doit satisfaire au moins aux exigences suivantes:

a) rendre les locaux, les installations et les équipements visés à l'article 79, point a), en tout temps accessibles aux agents chargés de leur inspection;

b) ne se procurer ses approvisionnements de médicaments qu'auprès de personnes qui, soit possèdent elles-mêmes l'autorisation de distribution, soit sont dispensées de cette autorisation en vertu de l'article 77, paragraphe 3;

c) ne fournir des médicaments qu'à des personnes qui, soit possèdent elles-mêmes l'autorisation de distribution, soit sont autorisées ou habilitées dans l'État membre concerné à délivrer des médicaments au public;

d) posséder un plan d'urgence qui garantisse la mise en œuvre effective de toute action de retrait du marché ordonnée par les autorités compétentes ou engagée en coopération avec le fabricant du médicament concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour ledit médicament;

e) conserver une documentation qui peut être tenue soit sous forme de factures d'achats-ventes, soit sous forme informatisée, soit sous toute autre forme comportant pour toute transaction d'entrée et de sortie au moins les renseignements suivants:

— date,

▼M4

— nom du médicament,

▼B

— quantité reçue ou fournie,

— nom et adresse du fournisseur ou du destinataire, selon le cas;

f) tenir la documentation visée au point e) à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, durant une période de cinq ans;

g) se conformer aux principes et aux lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution prévues à l'article 84.

▼M4

Article 81

En ce qui concerne la fourniture de médicaments aux pharmaciens et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public, les États membres n'imposent au titulaire d'une autorisation de distribution octroyée par un autre État membre aucune obligation, notamment les obligations de service public, plus stricte que celles qu'ils imposent aux personnes qu'ils ont eux-mêmes autorisées à exercer une activité équivalente.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné.

Il convient, en outre, que les modalités de mise en œuvre du présent article soient justifiées par des raisons de protection de la santé publique et proportionnées par rapport à l'objectif de cette protection, dans le respect des règles du traité, et notamment de celles relatives à la libre circulation des marchandises et à la concurrence.

▼B

Article 82

Pour toute fourniture de médicaments à une personne autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public, dans l'État membre concerné, le grossiste autorisé doit joindre tout document permettant de connaître:

— la date,

▼M4

— le nom et la forme pharmaceutique du médicament,

▼B

— la quantité fournie,

— le nom et l'adresse du fournisseur et du destinataire.

Les États membres prennent toutes mesures appropriées pour assurer que les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public soient à même de fournir les informations permettant de retracer la voie de distribution de chaque médicament.

Article 83

Les dispositions du présent titre ne portent pas préjudice aux exigences plus strictes auxquelles les États membres soumettent la distribution en gros:

— des substances narcotiques ou psychotropes sur leur territoire,

— des médicaments dérivés du sang,

— des médicaments immunologiques,

▼B

— des médicaments radiopharmaceutiques.

▼M4

Article 84

La Commission publie des lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution. Elle consulte à cette fin le comité des médicaments à usage humain et le comité pharmaceutique institué par la décision 75/320/CEE du Conseil ([1]).

Article 85

Le présent titre est applicable aux médicaments homéopathiques.

▼B

TITRE VIII

PUBLICITÉ

Article 86

1. Aux fins du présent titre, on entend par «publicité pour des médicaments» toute forme de démarchage d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de médicaments; elle comprend en particulier:

— la publicité pour les médicaments auprès du public,

— la publicité pour les médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer,

— la visite des délégués médicaux auprès de personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments,

— la fourniture d'échantillons,

— les incitations à prescrire ou à délivrer des médicaments par l'octroi, l'offre ou la promesse d'avantages, pécuniaires ou en nature, sauf lorsque leur valeur intrinsèque est minime,

— le parrainage de réunions promotionnelles auxquelles assistent des personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments,

— le parrainage des congrès scientifiques auxquels participent des personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments, et notamment la prise en charge de leurs frais de déplacement et de séjour à cette occasion.

2. Ne sont pas couverts par le présent titre:

— l'étiquetage et la notice qui sont soumis aux dispositions du titre V,

— la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier,

— les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de vente et aux listes de prix pour autant que n'y figure aucune information sur le médicament,

▼M4

— les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence, même indirecte, à un médicament.

([1]) JO L 147 du 9.6.1975, p. 23.

▼B

Article 87

1. Les États membres interdisent toute publicité faite à l'égard d'un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché conforme au droit communautaire n'a pas été délivrée.

2. Tous les éléments de la publicité d'un médicament doivent être conformes aux renseignements figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.

3. La publicité faite à l'égard d'un médicament:

— doit favoriser l'usage rationnel du médicament, en le présentant de façon objective et sans en exagérer les propriétés,

— ne peut être trompeuse.

▼M4

Article 88

1. Les États membres interdisent la publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments:

a) qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale, conformément au titre VI;

b) qui contiennent des substances définies comme des psychotropes ou des stupéfiants selon les conventions internationales, telles que les conventions des Nations unies de 1961 et de 1971.

2. Les médicaments qui, par leur composition et leur objectif, sont destinés à être utilisés sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien, et conçus dans cette optique, peuvent faire l'objet d'une publicité auprès du grand public.

3. Les États membres peuvent interdire sur leur territoire la publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments qui sont remboursables.

4. L'interdiction visée au paragraphe 1 ne s'applique pas aux campagnes de vaccination faites par l'industrie et approuvées par les autorités compétentes des États membres.

5. L'interdiction visée au paragraphe 1 s'applique sans préjudice de l'article 14 de la directive 89/552/CEE.

6. Les États membres interdisent la distribution directe de médicaments au public à des fins promotionnelles par l'industrie.

TITRE VIII *bis*

INFORMATION ET PUBLICITÉ

Article 88 bis

Dans les trois ans suivant la date d'entrée en vigueur de la directive 2004/726/CE, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil, après consultation des organisations de patients et de consommateurs, des organisations de médecins et de pharmaciens, des États membres et des autres parties intéressées, un rapport sur les pratiques actuelles en matière de communication d'information — notamment par Internet — et sur leurs risques et leurs avantages pour les patients.

Après l'analyse de ces données, la Commission formule, s'il y a lieu, des propositions définissant une stratégie d'information assurant une information de qualité, objective, fiable et non publicitaire sur les médicaments ainsi que les autres traitements et elle aborde la question de la responsabilité de la source d'information.

▼B

Article 89

1. Sans préjudice de l'article 88, toute publicité auprès du public faite à l'égard d'un médicament doit:

a) être conçue de façon à ce que le caractère publicitaire du message soit évident et que le produit soit clairement identifié comme médicament;

b) comporter au moins:

▼M4

— le nom du médicament, ainsi que la dénomination commune lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active,

▼B

— les informations indispensables pour un bon usage du médicament,

— une invitation expresse et lisible à lire attentivement les instructions figurant sur la notice ou sur l'emballage extérieur, selon le cas.

▼M4

2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès du public peut, nonobstant les dispositions du paragraphe 1, ne comporter que le nom du médicament, sa dénomination commune internationale, lorsqu'elle existe, ou la marque du médicament, lorsqu'il s'agit exclusivement d'une publicité de rappel.

▼B

Article 90

La publicité auprès du public faite à l'égard d'un médicament ne peut comporter aucun élément qui:

a) ferait apparaître la consultation médicale ou l'intervention chirurgicale comme superflue, en particulier en offrant un diagnostic ou en préconisant un traitement par correspondance;

b) suggérerait que l'effet du médicament est assuré, sans effets indésirables, supérieur ou égal à celui d'un autre traitement ou d'un autre médicament;

c) suggérerait que la bonne santé normale du sujet puisse être améliorée par l'utilisation du médicament;

d) suggérerait que la bonne santé normale du sujet puisse être affectée en cas de non-utilisation du médicament; cette interdiction ne s'applique pas aux campagnes de vaccination visées à l'article 88, paragraphe 4;

e) s'adresserait exclusivement ou principalement aux enfants;

f) se référerait à une recommandation émanant de scientifiques, de professionnels de la santé ou de personnes qui, bien que n'étant ni des scientifiques ni des professionnels de la santé, peuvent, de par leur notoriété, inciter à la consommation de médicaments;

g) assimilerait le médicament à une denrée alimentaire, à un produit cosmétique ou à un autre produit de consommation;

h) suggérerait que la sécurité ou l'efficacité du médicament est due au fait qu'il s'agit d'une substance naturelle;

i) pourrait induire, par une description ou une figuration détaillée de l'anamnèse à un faux autodiagnostic;

j) se référerait de manière abusive, effrayante ou trompeuse à des attestations de guérison;

▼B

k) utiliserait de manière abusive, effrayante ou trompeuse des représentations visuelles des altérations du corps humain dues à des maladies ou à des lésions, ou l'action d'un médicament dans le corps humain ou des parties de celui-ci.

▼M4

_____

▼B

Article 91

1. Toute publicité faite à l'égard d'un médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer doit comporter:

— les informations essentielles compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit,

— la classification du médicament en matière de délivrance.

Les États membres peuvent exiger en outre que cette publicité comporte le prix de vente ou tarif indicatif des différentes présentations et les conditions de remboursement par les organismes de sécurité sociale.

▼M4

2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer peut, nonobstant le paragraphe 1, ne comporter que le nom du médicament, sa dénomination commune internationale, lorsqu'elle existe, ou la marque du médicament, lorsqu'il s'agit exclusivement d'une publicité de rappel.

▼B

Article 92

1. Toute documentation relative à un médicament, qui est communiquée dans le cadre de la promotion de ce médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer, doit inclure au moins les informations visées à l'article 91, paragraphe 1, et préciser la date à laquelle elle a été établie ou révisée en dernier lieu.

2. Toutes les informations contenues dans la documentation visée au paragraphe 1 doivent être exactes, actuelles, vérifiables et suffisamment complètes pour permettre au destinataire de se faire une idée personnelle de la valeur thérapeutique du médicament.

3. Les citations, tableaux et autres illustrations empruntées à des revues médicales ou à des ouvrages scientifiques, qui sont utilisés dans la documentation visée au paragraphe 1, doivent être reproduits fidèlement et la source exacte doit être précisée.

Article 93

1. Les délégués médicaux doivent être formés par la firme qui les emploie de façon adéquate et posséder des connaissances scientifiques suffisantes pour donner des renseignements précis et aussi complets que possible sur les médicaments qu'ils présentent.

2. Lors de chaque visite, les délégués médicaux sont tenus de remettre à la personne visitée ou de tenir à sa disposition, pour chacun des médicaments qu'ils présentent, le résumé des caractéristiques du produit complété, si la législation de l'État membre le permet, par les informations sur le prix et les conditions de remboursement visées à l'article 91, paragraphe 1.

3. Les délégués médicaux sont tenus de rapporter au service scientifique visé à l'article 98, paragraphe 1, toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments dont ils assurent la publicité, en particulier

▼B

en ce qui concerne les effets indésirables qui leur sont communiqués par les personnes visitées.

Article 94

1. Dans le cadre de la promotion des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer, il est interdit d'octroyer, d'offrir ou de promettre à ces personnes une prime, un avantage pécuniaire ou un avantage en nature à moins que ceux-ci ne soient de valeur négligeable et n'aient trait à l'exercice de la médecine ou de la pharmacie.

▼M4

2. L'hospitalité offerte, lors de manifestations de promotion de médicaments, doit toujours être strictement limitée à leur objectif principal; elle ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de santé.

▼B

3. Les personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments ne peuvent solliciter ou accepter aucune des incitations interdites en vertu du paragraphe 1 ou contraires aux dispositions du paragraphe 2.

4. Les mesures ou les pratiques commerciales existant dans des États membres en matière de prix, de marges et de remises ne sont pas affectées par les paragraphes 1, 2 et 3.

▼M4

Article 95

Les dispositions de l'article 94, paragraphe 1, ne font pas obstacle à l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique; cette hospitalité doit toujours être strictement limitée à l'objectif scientifique principal de la réunion; elle ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de santé.

▼B

Article 96

1. Des échantillons gratuits ne peuvent être remis à titre exceptionnel qu'aux personnes habilitées à prescrire et dans les conditions suivantes:

a) le nombre d'échantillons fourni pour chaque médicament par an et par prescripteur doit être limité;

b) chaque fourniture d'échantillons doit répondre à une demande écrite, datée et signée, émanant du prescripteur;

c) il doit exister, chez les personnes remettant des échantillons, un système approprié de contrôle et de responsabilité;

▼M4

d) aucun échantillon ne doit être plus grand que le plus petit conditionnement commercialisé;

▼B

e) chaque échantillon doit porter la mention «échantillon médical gratuit — ne peut être vendu» ou toute autre indication de signification analogue;

f) chaque échantillon doit être accompagné d'une copie du résumé des caractéristiques du produit;

g) aucun échantillon de médicaments contenant des psychotropes ou des stupéfiants, au sens des conventions internationales telles que la convention des Nations unies de 1961 et 1971, ne peut être délivré.

▼B

2. Les États membres peuvent restreindre davantage la distribution des échantillons de certains médicaments.

Article 97

1. Les États membres veillent à ce qu'il existe des moyens adéquats et efficaces pour contrôler la publicité faite à l'égard des médicaments. Ces moyens, qui peuvent se fonder sur un système de contrôle préalable, doivent en tous cas comporter des dispositions selon lesquelles les personnes ou organisations ayant, selon la législation nationale, un intérêt légitime à l'interdiction d'une publicité incompatible avec le présent titre peuvent intenter une action en justice contre cette publicité ou porter cette publicité devant un organe administratif compétent soit pour statuer sur les plaintes, soit pour engager les poursuites judiciaires appropriées.

2. Dans le cadre des dispositions juridiques visées au paragraphe 1, les États membres confèrent aux tribunaux ou aux organes administratifs des compétences les habilitant, au cas où ceux-ci estiment que ces mesures sont nécessaires compte tenu de tous les intérêts en jeu, et notamment de l'intérêt général:

— à ordonner la cessation d'une publicité trompeuse ou à engager les poursuites appropriées en vue de faire ordonner la cessation de cette publicité,

ou

— à interdire une telle publicité ou à engager les poursuites appropriées en vue de faire ordonner l'interdiction de la publicité trompeuse lorsqu'elle n'a pas encore été portée à la connaissance du public, mais que sa publication est imminente,

même en l'absence de preuve d'une perte ou d'un préjudice réel, ou d'une intention ou négligence de la part de l'annonceur.

3. Les États membres prévoient que les mesures visées au paragraphe 2 peuvent être prises dans le cadre d'une procédure accélérée avec effet provisoire ou définitif.

Il appartient à chaque État membre de déterminer laquelle des deux options prévues au premier alinéa sera retenue.

4. Les États membres peuvent conférer aux tribunaux ou aux organes administratifs des compétences les habilitant, en vue d'éliminer les effets persistants d'une publicité trompeuse dont la cessation a été ordonnée par une décision définitive:

— à exiger la publication de cette décision en tout ou en partie et dans la forme qu'ils jugent adéquate,

— à exiger, en outre, la publication d'un communiqué rectificatif.

5. Les paragraphes 1 à 4 n'excluent pas le contrôle volontaire de la publicité faite à l'égard des médicaments par des organismes d'autoréglementation et le recours à de tels organismes, s'il existe des procédures devant de tels organismes en plus des procédures juridictionnelles ou administratives visées au paragraphe 1.

Article 98

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché établit au sein de son entreprise un service scientifique chargé de l'information relative aux médicaments qu'il met sur le marché.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

— tient à la disposition des autorités ou organes chargés du contrôle de la publicité pharmaceutique ou leur communique un exemplaire de

▼B

toute publicité émise par son entreprise, accompagné d'une fiche indiquant les destinataires, le mode de diffusion et la date de première diffusion,

— s'assure que la publicité pharmaceutique faite par son entreprise est conforme aux prescriptions du présent titre,

— vérifie que les délégués médicaux employés par son entreprise sont formés de façon adéquate et respectent les obligations qui leur incombent en vertu de l'article 93, paragraphes 2 et 3,

— fournit aux autorités ou organes chargés du contrôle de la publicité pharmaceutique l'information et l'assistance que ceux-ci requièrent dans l'exercice de leurs compétences,

— veille à ce que les décisions prises par les autorités ou organes chargés du contrôle de la publicité pharmaceutique soient immédiatement et complètement respectées.

▼M4

3. Les États membres n'interdisent pas les activités de copromotion d'un même médicament par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et une ou plusieurs entreprises désignées par ce dernier.

▼B

Article 99

Les États membres prennent les mesures appropriées pour assurer l'application des dispositions du présent titre et notamment déterminent les sanctions à appliquer en cas d'infraction aux dispositions adoptées en exécution du présent titre.

▼M4

Article 100

La publicité concernant les médicaments homéopathiques visés à l'article 14, paragraphe 1, est soumise aux dispositions du présent titre, à l'exception de l'article 87, paragraphe 1.

Toutefois, seules les informations visées à l'article 69, paragraphe 1, peuvent être utilisées dans la publicité concernant ces médicaments.

▼B

TITRE IX

PHARMACOVIGILANCE

Article 101

Les États membres prennent toutes mesures appropriées pour encourager les médecins et les autres professionnels de la santé à notifier les effets indésirables présumés à l'autorité compétente.

▼M4

Les États membres peuvent imposer des exigences spécifiques aux médecins et autres professionnels de santé, en ce qui concerne la notification des effets indésirables graves ou inattendus présumés.

Article 102

Afin d'assurer l'adoption de décisions réglementaires appropriées et harmonisées concernant les médicaments autorisés dans la Communauté, au vu des informations recueillies sur les effets indésirables des médicaments dans les conditions normales d'utilisation, les États membres mettent en œuvre un système de pharmacovigilance. Ce système est chargé de recueillir des informations utiles pour la surveil-

▼M4

lance des médicaments, notamment quant à leurs effets indésirables sur l'homme, et d'évaluer scientifiquement ces informations.

Les États membres veillent à ce que les informations appropriées recueillies à l'aide de ce système soient transmises aux autres États membres et à l'Agence. Ces informations sont enregistrées dans la banque de données visée à l'article 57, paragraphe 1, deuxième alinéa, point l), du règlement (CE) nº 726/2004 et doivent pouvoir être consultées en permanence par tous les États membres et par le public sans délai.

Ce système tient compte également de toute information disponible sur les cas de mésusage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.

Article 102 bis

La gestion des fonds destinés aux activités relatives à la pharmacovigilance, au fonctionnement des réseaux de communication et à la surveillance du marché est sous le contrôle permanent des autorités compétentes afin de garantir leur indépendance.

▼B

Article 103

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit avoir de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable en matière de pharmacovigilance.

▼M4

Cette personne qualifiée doit résider dans la Communauté et est responsable des tâches suivantes:

▼B

a) l'établissement et de la gestion d'un système qui garantit que les informations relatives à tous les effets indésirables présumés signalés au personnel de l'entreprise et aux visiteurs médicaux sont rassemblées et traitées de manière à être accessibles au moins dans un endroit précis;

b) la préparation pour les autorités compétentes des rapports visés à l'article 104, dans la forme exigée par ces autorités, conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1;

c) garantir que toute demande provenant des autorités compétentes, visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament, trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume de vente ou de prescription pour le médicament concerné;

d) fournir aux autorités compétentes toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament, notamment les informations relatives aux études de sécurité post-autorisation.

▼M4

Article 104

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de conserver des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés survenus dans la Communauté ou dans un pays tiers.

Sauf en cas de circonstances exceptionnelles, ces effets sont communiqués sous forme d'un rapport par voie électronique et conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer toute présomption d'effet indésirable grave ayant été portée à

▼M4

son attention par un professionnel de santé et de la notifier aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer tous les autres effets indésirables graves présumés qui répondent aux critères de notification, conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, dont il est raisonnablement censé avoir connaissance, et de les notifier aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave et inattendu ainsi que toute présomption de transmission d'agents infectieux par un médicament sur le territoire d'un pays tiers soient aussitôt notifiées conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, de sorte que l'Agence et les autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament est autorisé en soient informées, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

5. Par dérogation aux paragraphes 2, 3 et 4, dans le cas des médicaments relevant de la directive 87/22/CEE ou qui ont bénéficié des procédures prévues aux articles 28 et 29 de la présente directive, ou ayant fait l'objet des procédures prévues aux articles 32, 33 et 34 de la présente directive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille également à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenu dans la Communauté soit communiquée d'une manière telle que l'État membre de référence ou une autorité compétente agissant en qualité d'État membre de référence puisse en avoir connaissance. L'État membre de référence assume la responsabilité de l'analyse et du suivi de tels effets indésirables.

6. À moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou par la suite conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, les notifications de tout effet indésirable sont soumises aux autorités compétentes sous la forme d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, immédiatement sur demande ou au moins tous les six mois depuis l'autorisation jusqu'à la mise sur le marché. Des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont également soumis immédiatement sur demande ou au moins tous les six mois au cours des deux premières années suivant la première mise sur le marché, et annuellement les deux années suivantes. Ensuite, ces rapports sont soumis tous les trois ans ou immédiatement sur demande.

Les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont accompagnés d'une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament.

▼M7

7. La Commission peut modifier le paragraphe 6 à la lumière de l'expérience acquise dans le cadre de son application. Cette mesure, visant à modifier les éléments non essentiels de la présente directive, est arrêtée conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 121, paragraphe 2 *bis*.

▼M4

8. Après avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de celle-ci peut demander une modification de la périodicité visée au paragraphe 6 conformément à la procédure prévue par le règlement (CE) nº 1084/2003 de la Commission ([1]).

9. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ne peut communiquer au grand public, sur son médicament autorisé, des infor-

([1]) JO L 159 du 27.6.2003, p. 1.

▼M4

mations ayant trait à la pharmacovigilance sans en avertir préalablement ou simultanément l'autorité compétente.

En tout état de cause, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que ces informations soient présentées de manière objective et ne soient pas trompeuses.

Les États membres prennent les mesures nécessaires pour faire en sorte que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui ne s'acquitte pas de ces obligations fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.

Article 105

1. L'Agence met en place, en collaboration avec les États membres et la Commission, un réseau informatique en vue de faciliter l'échange d'informations relatives à la pharmacovigilance concernant les médicaments mis sur le marché dans la Communauté, dans le but de permettre à toutes les autorités compétentes de partager simultanément l'information.

2. À l'aide du réseau prévu au paragraphe 1, les États membres veillent à ce que les rapports concernant les effets indésirables graves présumés survenus sur leur territoire soient mis aussitôt à la disposition de l'Agence et des autres États membres, et au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

3. Les États membres veillent à ce que les rapports concernant les effets indésirables graves présumés survenus sur leur territoire soient mis aussitôt à la disposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, et au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

Article 106

1. Pour faciliter l'échange d'informations relatives à la pharmacovigilance dans la Communauté, la Commission, après consultation de l'Agence, des États membres et des parties intéressées, élabore des lignes directrices sur la collecte, la vérification et la présentation des rapports sur les effets indésirables, y compris sur les exigences techniques en matière d'échange électronique d'informations de pharmacovigilance selon les modalités adoptées à l'échelon international, et publie une référence à une terminologie médicale acceptée à l'échelon international.

En accord avec ces lignes directrices, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché utilisent la terminologie médicale acceptée à l'échelon international pour la transmission des rapports sur les effets indésirables.

Ces lignes directrices sont publiées dans le volume 9 de la Réglementation des médicaments dans la Communauté européenne et tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance.

2. Pour l'interprétation des définitions figurant à l'article 1er, points 11) à 16), et des principes énoncés dans le présent titre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les autorités compétentes se réfèrent aux lignes directrices visées au paragraphe 1.

Article 107

1. Quand, à la suite de l'évaluation des données de pharmacovigilance, un État membre considère qu'il faut suspendre, retirer ou modifier l'autorisation de mise sur le marché conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, il en informe immédiatement

▼M4

l'Agence, les autres États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

2. Lorsqu'une action urgente est nécessaire pour protéger la santé publique, l'État membre concerné peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, à condition que l'Agence, la Commission et les autres États membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable qui suit.

Lorsque l'Agence est informée conformément au paragraphe 1, dans le cas de suspensions ou de retraits, ou conformément au premier alinéa du présent paragraphe, le comité prépare un avis dans un délai à déterminer en fonction de l'urgence de la question. Dans le cas de modifications, le comité peut, à la demande d'un État membre, préparer un avis.

Sur la base de cet avis, la Commission peut demander à tous les États membres dans lesquels le médicament est commercialisé de prendre immédiatement des mesures provisoires.

▼M7

La décision sur les mesures finales concernant le produit est adoptée en conformité avec la procédure de gestion visée à l'article 121, paragraphe 3.

Article 108

La Commission adopte toute modification qui peut être nécessaire pour mettre à jour les dispositions des articles 101 à 107 afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques. Ces mesures, visant à modifier les éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 121, paragraphe 2 *bis*.

▼B

TITRE X

DISPOSITIONS PARTICULIÈRES CONCERNANT LES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG ET DU PLASMA HUMAINS

▼M1

Article 109

Pour ce qui est de la collecte et du contrôle du sang humain et du plasma humain, la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE [1] est applicable.

▼B

Article 110

Les États membres prennent toutes mesures utiles pour promouvoir l'autosuffisance de la Communauté en sang et plasma humains. À cette fin, ils encouragent les dons de sang ou de plasma volontaires et non rémunérés et prennent toutes mesures utiles pour le développement de la production et de l'utilisation des produits dérivés du sang ou du plasma humains provenant de dons volontaires et non rémunérés. Ils notifient à la Commission les mesures prises.

[1] JO L 33 du 8.2.2003, p. 30.

▼B

TITRE XI

SURVEILLANCE ET SANCTIONS

Article 111

▼M4

1. L'autorité compétente de l'État membre concerné s'assure, par des inspections répétées, et, si nécessaire, par des inspections inopinées, ainsi que, s'il y a lieu, en demandant à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou à un laboratoire désigné à cet effet d'effectuer des analyses sur des échantillons, que les prescriptions légales concernant les médicaments sont respectées.

L'autorité compétente peut aussi procéder à des inspections inopinées dans les locaux des fabricants de substances actives utilisées comme matières premières dans la fabrication des médicaments, ou des titulaires d'autorisation de mise sur le marché, lorsqu'elle considère qu'il y a des raisons de penser que les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 47 ne sont pas respectés. Ces inspections peuvent également avoir lieu à la demande d'un État membre, de la Commission ou de l'Agence.

Afin de vérifier la conformité des données soumises en vue de l'obtention du certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne, l'organisme de normalisation des nomenclatures et des normes de qualité au sens de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne [1] (Direction européenne de la qualité des médicaments) peut s'adresser à la Commission ou à l'Agence pour demander une telle inspection lorsque la matière première concernée fait l'objet d'une monographie de la pharmacopée européenne.

L'autorité compétente de l'État membre concerné peut procéder à des inspections chez un fabricant de matières premières à la demande expresse du fabricant lui-même.

Ces inspections sont effectuées par des agents de l'autorité compétente qui doivent être habilités à:

a) procéder à des inspections des établissements commerciaux ou de fabrication de médicaments ou de substances actives utilisées comme matières premières dans la fabrication des médicaments ainsi que des laboratoires chargés par le titulaire de l'autorisation de fabrication d'effectuer des contrôles en vertu de l'article 20;

b) prélever des échantillons notamment en vue d'analyses indépendantes par un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou par un laboratoire désigné à cet effet par un État membre;

c) examiner tous les documents se rapportant à l'objet des inspections, sous réserve des dispositions en vigueur dans les États membres au 21 mai 1975, qui limitent cette faculté en ce qui concerne la description du mode de fabrication;

d) inspecter les locaux, les archives et les documents des titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou de toute entreprise chargée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser les activités décrites au titre IX et, notamment, aux articles 103 et 104.

▼B

2. Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que les procédés de fabrication utilisés dans la fabrication de médicaments immunologiques soient dûment validés et permettent d'assurer de façon continue la conformité des lots.

---

[1] JO L 158 du 25.6.1994, p. 19.

▼M4

3. Après chacune des inspections visées au paragraphe 1, les agents représentant l'autorité compétente font rapport sur le respect par le fabricant des principes et des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 47, ou, le cas échéant, des exigences visées aux articles 101 à 108. La teneur de ces rapports est communiquée au fabricant ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui a fait l'objet de l'inspection.

4. Sans préjudice des éventuels accords conclus entre la Communauté et un pays tiers, un État membre, la Commission ou l'Agence peut demander à un fabricant établi dans un pays tiers de se soumettre à une inspection visée au paragraphe 1.

5. Dans les quatre-vingt-dix jours suivant une inspection visée au paragraphe 1, un certificat de bonnes pratiques de fabrication est délivré à un fabricant si l'inspection aboutit à la conclusion que ce fabricant respecte les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévus par la législation communautaire.

Si les inspections sont effectuées dans le cadre de la procédure de certification aux monographies de la pharmacopée européenne, un certificat est établi.

6. Les États membres consignent les certificats de bonnes pratiques de fabrication qu'ils délivrent dans une banque de données communautaire tenue par l'Agence, au nom de la Communauté.

7. Si l'inspection visée au paragraphe 1 aboutit à la conclusion que le fabricant ne respecte pas les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévus par la législation communautaire, cette information est consignée dans la banque de données communautaire visée au paragraphe 6.

▼B

Article 112

Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de fabrication justifient de l'exécution des contrôles effectués sur le médicament et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication selon les méthodes retenues pour l'autorisation de mise sur le marché visées à l'article 8, paragraphe 3, point h).

Article 113

En vue de l'application de l'article 112, les États membres peuvent exiger que les fabricants de médicaments immunologiques ou de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains soumettent à une autorité compétente une copie de tous les comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée, conformément à l'article 51.

Article 114

1. Lorsqu'il l'estime nécessaire dans l'intérêt de la santé publique, un État membre peut exiger que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

— d'un vaccin vivant,

— d'un médicament immunologique utilisé pour l'immunisation primaire de jeunes enfants ou d'autres groupes à risque,

— d'un médicament immunologique utilisé dans des programmes d'immunisation relevant de la santé publique,

▼B

— d'un médicament immunologique nouveau ou fabriqué à l'aide des techniques nouvelles ou modifiées, ou présentant un caractère de nouveauté pour un fabricant déterminé, ceci pendant une période transitoire normalement fixée dans l'autorisation de mise sur le marché,

soumette au contrôle ►M4 d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre ◄ des échantillons de chaque lot du produit en vrac et/ou du médicament, avant sa mise en circulation, à moins que, dans le cas d'un lot fabriqué dans un autre État membre, l'autorité compétente de cet État membre n'ait déjà examiné le lot en question et ne l'ait déclaré conforme aux spécifications approuvées. Les États membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les soixante jours à compter de la réception des échantillons.

2. Lorsque dans l'intérêt de la santé publique, la législation d'un État membre le prévoit, les autorités compétentes peuvent exiger que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dérivé du sang ou du plasma humains soumette au contrôle ►M4 d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre ◄ des échantillons de chaque lot du produit en vrac et/ou du médicament, avant sa mise en circulation, à moins que les autorités compétentes d'un autre État membre n'aient déjà examiné le lot en question et ne l'aient déclaré conforme aux spécifications approuvées. Les États membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les soixante jours à compter de la réception des échantillons.

Article 115

Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que les procédés de fabrication et de purification utilisés pour la préparation de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains soient dûment validés et permettent d'assurer de façon continue la conformité des lots et de garantir, dans la mesure où l'état de la technique le permet, l'absence de contamination virale spécifique. À cette fin, le fabricant doit informer les autorités compétentes de la méthode qu'il utilise pour réduire ou éliminer les virus pathogènes susceptibles d'être transmis par les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains. Les autorités compétentes peuvent soumettre au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire désigné à cet effet des échantillons du produit en vrac et/ou du médicament lors de l'examen de la demande prévu à l'article 19 ou après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

▼M4

Article 116

Les autorités compétentes suspendent, retirent ou modifient l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il est considéré que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions normales d'emploi ou enfin que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est considéré que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.

L'autorisation est également suspendue, retirée ou modifiée lorsque les renseignements figurant dans le dossier en vertu de l'article 8 et des articles 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* et 11 sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 23, ou lorsque les contrôles visés à l'article 112 n'ont pas été effectués.

▼B

Article 117

▼M4

1. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 116, les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance du médicament soit interdite et que ce médicament soit retiré du marché lorsqu'il est considéré que:

a) le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou que

b) l'effet thérapeutique du médicament fait défaut, ou que

c) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions d'emploi autorisées, ou que

d) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que

e) les contrôles sur le médicament et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée.

▼B

2. L'autorité compétente peut limiter l'interdiction de délivrance et le retrait du marché aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.

Article 118

1. L'autorité compétente suspend ou retire l'autorisation de fabrication pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci lorsqu'une des exigences prévues à l'article 41 n'est plus respectée.

2. L'autorité compétente, outre les mesures prévues à l'article 117, peut soit suspendre la fabrication ou l'importation de médicaments en provenance de pays tiers, soit suspendre ou retirer l'autorisation de fabrication pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci en cas de non-respect des articles 42, 46, 51 et 112.

▼M4

Article 119

Les dispositions du présent titre s'appliquent aux médicaments homéopathiques.

▼B

TITRE XII

COMITÉ PERMANENT

▼M7

Article 120

La Commission adopte les modifications nécessaires pour adapter l'annexe I aux progrès scientifiques et techniques. Ces mesures, visant à modifier les éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 121, paragraphe 2 *bis*.

▼M4

Article 121

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain, ci-après dénommé «comité permanent», pour

▼M4

l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments.

2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

▼M7

2 *bis*. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 *bis*, paragraphes 1 à 4, et l'article 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

▼M4

3. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 4 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 4, paragraphe 3, de la décision 1999/468/CE est d'un mois.

▼M7

4. Le règlement du comité permanent est rendu public.

▼B

TITRE XIII

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

▼M4

Article 122

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les autorités compétentes concernées se communiquent mutuellement les informations nécessaires pour garantir le respect des exigences concernant les autorisations visées aux articles 40 et 77, les certificats visés à l'article 111, paragraphe 5, ou l'autorisation de mise sur le marché.

2. Sur demande motivée, les États membres communiquent immédiatement aux autorités compétentes d'un autre État membre les rapports visés à l'article 111, paragraphe 3.

3. Les conclusions rendues conformément à l'article 111, paragraphe 1, sont valables dans l'ensemble de la Communauté.

Toutefois, dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'un État membre ne peut, pour des raisons ayant trait à la santé publique, accepter les conclusions de l'inspection visée à l'article 111, paragraphe 1, il en informe immédiatement la Commission et l'Agence. L'Agence informe les États membres concernés.

Lorsque la Commission est informée de ces divergences, elle peut, après consultation des États membres concernés, demander à l'inspecteur qui a procédé à la première inspection d'en effectuer une nouvelle; cet inspecteur peut être accompagné par deux autres inspecteurs d'États membres qui ne sont pas concernés par le différend.

▼B

Article 123

1. Chaque État membre prend toutes les dispositions utiles pour que les décisions d'autorisation, de mise sur le marché, de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, d'annulation de décision de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, d'interdiction de délivrance, de retrait du marché et leurs motifs soient immédiatement portés à la connaissance de l'agence.

▼B

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de notifier immédiatement aux États membres concernés toute action qu'il a engagée pour suspendre ou retirer le médicament du marché, en indiquant les raisons de cette action si celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou la protection de la santé publique. Les États membres veillent à ce que cette information soit portée à la connaissance de l'agence.

3. Les États membres s'assurent qu'une information appropriée relative aux actions engagées conformément aux paragraphes 1 et 2 susceptibles d'affecter la protection de la santé publique dans des pays tiers soit communiquée sans délai à l'Organisation mondiale de la santé avec copie à l'agence.

4. La Commission publie chaque année une liste des médicaments interdits dans la Communauté.

Article 124

Les États membres se communiquent mutuellement toutes les informations nécessaires pour garantir la qualité et l'innocuité des médicaments homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté, notamment celles mentionnées aux articles 122 et 123.

Article 125

Toute décision des autorités compétentes des États membres visée dans la présente directive doit être motivée de façon précise.

Elle est notifiée à l'intéressé avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours peut être présenté.

▼M4

Les décisions d'accorder ou de retirer une autorisation de mise sur le marché sont mises à la disposition du public.

▼B

Article 126

L'autorisation de mise sur le marché ne peut être refusée, suspendue ou retirée que pour les raisons énumérées dans la présente directive.

Toute décision de suspension de fabrication ou d'importation de médicaments en provenance de pays tiers, d'interdiction de délivrance et de retrait du marché d'un médicament ne peut être prise que pour des raisons énumérées aux articles 117 et 118.

▼M4

Article 126 bis

1. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché ou de demande en instance pour un médicament autorisé dans un autre État membre conformément à la présente directive, un État membre peut, pour des raisons de santé publique justifiées, autoriser la mise sur le marché de ce médicament.

2. Lorsqu'un État membre recourt à cette possibilité, il adopte les mesures nécessaires pour garantir que les exigences de la présente directive sont respectées, notamment celles visées aux titres V, VI, VIII, IX et XI.

3. Avant d'accorder une telle autorisation, l'État membre:

a) notifie au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre dans lequel le médicament concerné est autorisé la proposi-

▼M4

tion d'accorder une autorisation en application du présent article pour le médicament en question; et

b) demande à l'autorité compétente de l'État en question de fournir une copie du rapport d'évaluation visé à l'article 21, paragraphe 4, et de l'autorisation de mise sur le marché valable pour ledit médicament.

4. La Commission établit un registre accessible au public des médicaments autorisés en vertu du paragraphe 1. Les États membres notifient à la Commission toute autorisation de mise sur le marché d'un médicament, ou toute suspension de cette autorisation, au titre du paragraphe 1, y compris le nom ou la raison sociale et l'adresse permanente du titulaire de l'autorisation. La Commission modifie le registre des médicaments en conséquence et veille à ce qu'il puisse être consulté sur son site web.

5. Au plus tard le 30 avril 2008, la Commission présente un rapport au Parlement européen et au Conseil concernant l'application de la présente disposition en vue de proposer toute modification nécessaire.

Article 126 ter

Dans un souci d'indépendance et de transparence, les États membres veillent à ce que les agents de l'autorité compétente chargés d'accorder les autorisations, les rapporteurs et les experts chargés de l'autorisation et du contrôle des médicaments n'aient dans l'industrie pharmaceutique aucun intérêt financier ou autre qui pourrait nuire à leur impartialité. Ces personnes font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers.

En outre, les États membres veillent à ce que l'autorité compétente rende accessible au public son règlement interne et celui de ses comités, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires.

▼B

Article 127

1. À la demande du fabricant, de l'exportateur ou des autorités d'un pays tiers importateur, les États membres certifient qu'un fabricant de médicaments possède l'autorisation de fabrication. Lorsqu'ils délivrent de tels certificats, les États membres respectent les conditions suivantes:

a) ils tiennent compte des dispositions administratives en vigueur de l'Organisation mondiale de la santé;

b) ils fournissent pour les médicaments destinés à l'exportation déjà autorisés sur leur territoire le résumé des caractéristiques du produit, tel qu'approuvé conformément à l'article 21.

2. Lorsque le fabricant ne possède pas une autorisation de mise sur le marché, il fournit aux autorités compétentes pour établir le certificat visé au paragraphe 1 une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible.

▼M4

Article 127 bis

Lorsqu'un médicament doit faire l'objet d'une autorisation en vertu du règlement (CE) nº 726/2004 et que le comité scientifique mentionne, dans son avis, les conditions ou restrictions recommandées afin de garantir une utilisation sûre et efficace du médicament, comme prévu à l'article 9, paragraphe 4, point c), dudit règlement, une décision portant sur la mise en œuvre de ces conditions ou restrictions est adoptée conformément à la procédure prévue aux articles 33 et 34 de la présente directive et adressée aux États membres.

▼M4

Article 127 ter

Les États membres veillent à la mise en place des systèmes de collecte appropriés pour les médicaments inutilisés ou périmés.

▼B

TITRE XIV

DISPOSITIONS FINALES

Article 128

Les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 89/342/CEE, 89/343/CEE, 89/381/CEE, 92/25/CEE, 92/26/CEE, 92/27/CEE, 92/28/CEE et 92/73/CEE, telles que modifiées par les directives figurant à l'annexe II, partie A, sont abrogées, sans préjudice des obligations des États membres en ce qui concerne les délais de transposition figurant à l'annexe II, partie B.

Les références aux directives abrogées s'entendent comme faites à la présente directive et sont à lire selon le tableau de correspondance figurant à l'annexe III.

Article 129

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Article 130

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

▼M2

ANNEXE I

NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, TOXICO-PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES EN MATIÈRE D'ESSAIS DE MÉDICAMENTS

TABLE DES MATIÈRES

Introduction et principes généraux . . .

Partie I: Exigences du dossier standardisé de demande d'autorisation de mise sur le marché. . . .

1. Module 1: renseignements d'ordre administratif. . . .
1.1. Table des matières. . . .
1.2. Formulaire de demande . . .
1.3. Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice . . .
1.3.1. Résumé des caractéristiques du produit . . .
1.3.2. Étiquetage et notice . . .
1.3.3. Maquettes et échantillons . . .
1.3.4. Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les États membres . . .
1.4. Informations concernant les experts . . .
1.5. Exigences spécifiques pour différents types de demandes . . .
1.6. Évaluation du risque pour l'environnement . . .
2. Module 2: Résumés . . .
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 . . .
2.7. Résumé clinique . . .
3. Module 3: Information chimique, pharmaceutique et biologique pour les médicaments contenant des substances chimiques et/ou biologiques actives . . .
3.1. Format et présentation . . .
3.2. Contenu: principes et exigences fondamentaux . . .
3.2.1. Substance(s) active(s) . . .
3.2.1.1. Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières . . .
3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substances actives . . .
3.2.1.3. Caractérisation de la ou des substances actives . . .
3.2.1.4. Contrôle de la ou des substances actives. . . .
3.2.1.5. Normes ou substances de référence . . .
3.2.1.6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active . . .
3.2.1.7. Stabilité de la ou des substances actives . . .
3.2.2. Produit fini . . .
3.2.2.1. Description et composition du produit fini . . .
3.2.2.2. Développement pharmaceutique . . .
3.2.2.3. Procédé de fabrication du produit fini . . .
3.2.2.4. Contrôle des excipients . . .
3.2.2.5. Contrôle du produit fini . . .
3.2.2.6. Normes ou substances de référence . . .

▼M2

3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini . . . .

3.2.2.8. Stabilité du produit fini . . . .

4. Module 4: Rapports non-cliniques . . . .

4.1. Format et présentation . . . .

4.2. Contenu: principes et exigences fondamentaux . . . .

4.2.1. Pharmacologie . . . .

4.2.2. Pharmacocinétique . . . .

4.2.3. Toxicité . . . .

5. Module 5: Rapports d'études cliniques . . . .

5.1. Format et présentation . . . .

5.2. Contenu: principes et exigences fondamentaux . . . .

5.2.1. Rapports d'études biopharmaceutiques. . . . .

5.2.2. Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains . . . .

5.2.3. Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme . . . .

5.2.4. Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme . . . .

5.2.5. Rapports d'études d'efficacité et de sécurité . . . .

5.2.5.1. Rapports d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication invoquée . . . .

5.2.5.2. Rapports d'études cliniques non contrôlées, rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude et autres rapports d'études cliniques . . . .

5.2.6. Rapports sur l'expérience après mise sur le marché . . . .

5.2.7. Cahiers d'observation et listes individuelles de patients . . . .

Partie II: Dossiers d'autorisation de mise sur le marché et exigences spécifiques . . . .

1. Usage médical bien établi . . . .

2. Médicaments essentiellement similaires . . . .

3. Données supplémentaires exigées dans des situations spécifiques . . . .

4. Médicaments biologiques similaires . . . .

5. Associations médicamenteuses fixes . . . .

6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles. . . . .

7. Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché . . . .

Partie III: Médicaments particuliers . . . .

1. Médicaments biologiques. . . . .

1.1. Médicaments dérivés du plasma . . . .

1.2. Vaccins . . . .

2. Radiopharmaceutiques et précurseurs . . . .

2.1. Radiopharmaceutiques. . . . .

2.2. Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage . . . .

3. Médicaments homéopathiques . . . .

4. Médicaments à base de plantes . . . .

5. Médicaments orphelins . . . .

Partie IV: Médicaments de thérapie innovante . . . .

1. Médicaments de thérapie génique (humains et xénogéniques) . . . .

1.1. Diversité des médicaments de thérapie génique. . . . .

1.2. Exigences spécifiques concernant le module 3 . . . .

2. Médicaments de thérapie cellulaire somatique (humains et xénogéniques) . . . .

▼**M2**

3.	Exigences spécifiques pour les médicaments (humains et xénogéniques) de thérapie cellulaire somatique et de thérapie génique concernant les modules 4 et 5	
3.1.	Module 4	
3.2.	Module 5	
3.2.1.	Études de pharmacologie humaine et d'efficacité	
3.2.2.	Sécurité	
4.	Déclaration spécifique concernant les médicaments de xénotransplantation	

▼M2

Introduction et principes généraux

(1) Les renseignements et les documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu des articles 8 et 10, paragraphe 1 sont présentés conformément aux exigences de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume B, avis aux demandeurs, médicaments à usage humain, présentation et contenu du dossier, document technique commun (DTC).

(2) Les renseignements et documents sont présentés en cinq modules: le module 1 fournit les données administratives spécifiques communautaires; le module 2 fournit des résumés de qualité, non-cliniques et cliniques, le module 3 fournit des informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques, le module 4 fournit des rapports non-cliniques et le module 5 fournit des rapports d'études cliniques. Cette présentation met en œuvre un format commun pour toutes les régions CIH ([1]) (Communauté européenne, États Unis d'Amérique, Japon). Ces cinq modules sont présentés en respectant strictement le format, le contenu et le système de numérotation défini en détail dans le volume 2B de l'avis aux demandeurs précité.

(3) La présentation du DTC communautaire est applicable à tous les types de demandes d'autorisation de mise sur le marché, indépendamment de la procédure à appliquer (à savoir procédure centralisée, procédure de reconnaissance mutuelle ou procédure nationale) ou du fait de savoir s'il s'agit d'une demande complète ou abrégée. Cette présentation est aussi applicable à tous les types de produits, notamment les nouvelles entités chimiques (NEC), les médicaments radiopharmaceutiques, les dérivés du plasma, les vaccins, les médicaments à base de plantes etc.

(4) Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs tiennent aussi compte des lignes directrices/-notes explicatives scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain adoptées par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et publiées par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM) et des autres lignes directrices communautaires pharmaceutiques publiées par la Commission dans les différents volumes de La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne.

(5) Concernant la partie qualité (chimique, pharmaceutique et biologique) du dossier, toutes les monographies, y compris les monographies générales, et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne sont applicables.

(6) Le processus de fabrication est conforme aux exigences de la directive 91/356/CEE de la Commission établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain ([2]) et aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, publiés par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume 4.

(7) Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Notamment, les renseignements pertinents sur chaque essai clinique ou toxico-pharmacologique incomplet ou interrompu relatif au médicament et/ou les essais menés à bien concernant des indications thérapeutiques non couvertes par la demande sont à fournir.

(8) Tous les essais cliniques réalisés dans la Communauté européenne doivent se conformer aux exigences de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ([3]). Pour être pris en compte au cours de l'évaluation d'une demande, les essais cliniques réalisés en dehors de la Communauté européenne qui concernent des médicaments destinés à être utilisés dans la Communauté européenne sont conçus, mis en œuvre et donnent lieu à un rapport

([1]) Conférence internationale d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain.
([2]) JO L 193 du 17.7.1991, p. 30.
([3]) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

▼M2

conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux principes éthiques applicables, sur la base de principes équivalents aux dispositions de la directive 2001/20/CE. Ils sont réalisés conformément aux principes éthiques évoqués, par exemple, dans la déclaration d'Helsinki.

(9) Les études (toxico-pharmacologiques) non-cliniques sont réalisées conformément aux dispositions en matière de bonnes pratiques de laboratoire établies dans la directive 87/18/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques ([1]) et 88/320/CEE concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ([2]).

(10) Les États membres veillent aussi à ce que tous les essais sur les animaux soient réalisés conformément à la directive 86/609/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

(11) Pour suivre l'évaluation bénéfice/risque, toute nouvelle information ne figurant pas dans la demande d'origine et toute information de pharmacovigilance sont soumises à l'autorité compétente. Après l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, toute modification des données du dossier est soumise aux autorités compétentes, conformément aux exigences des règlements (CE) n° 1084/2003 ([3]) et (CE) n° 1085/2003 ([4]) de la Commission ou, le cas échéant, conformément aux dispositions nationales, et aux exigences figurant dans le volume 9 publié par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*.

La présente annexe se divise en quatre parties:

— La partie I décrit le format de la demande, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice et les exigences de présentation pour les demandes standards (modules 1 à 5).

— La partie II prévoit une dérogation pour les «demandes spécifiques» à savoir l'usage médical bien établi, les médicaments essentiellement similaires, les associations fixes, les produits biologiques similaires, les circonstances exceptionnelles et les demandes mixtes (en partie bibliographique et en partie études propres).

— La partie III traite des «demandes particulières» pour les médicaments biologiques (dossier permanent du plasma; dossier permanent de l'antigène vaccinant), radiopharmaceutiques, homéopathiques, à base de plantes, et les médicaments orphelins.

— La partie IV traite des «médicaments de thérapie innovante» et concerne les exigences spécifiques de médicaments pour thérapie génique (utilisant le système humain autologue ou allogénique, ou le système xénogénique) et les médicaments de thérapie cellulaire d'origines, tant humaine qu'animale, et les médicaments de transplantation xénogénique.

PARTIE I:

EXIGENCES DU DOSSIER STANDARDISÉ DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

1. MODULE 1: RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

1.1. **Table des matières**

Il y a lieu de présenter une table des matières exhaustive des modules 1 à 5 du dossier soumis au titre de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

1.2. **Formulaire de demande**

Le médicament qui fait l'objet de la demande est à identifier par son nom et le nom de la ou des substance(s) active(s), ainsi que par la

([1]) JO L 15 du 17.1.1987, p. 29.
([2]) JO L 145 du 11.6.1988, p. 35.
([3]) Voir page 1 du présent Journal officiel.
([4]) Voir page 24 du présent Journal officiel.

▼M2

forme pharmaceutique, la voie d'administration, le dosage et la présentation, y compris l'emballage.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le fabricant du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives) et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur indique le type de demande et, le cas échéant, quels échantillons sont aussi fournis.

Des copies de l'autorisation de fabrication définie à l'article 40, ainsi qu'une liste des pays où une autorisation a été accordée, des copies de tous les résumés des caractéristiques du produit conformément à l'article 11 tels qu'approuvés par les États membres et une liste des pays où une demande d'autorisation a été présentée sont à annexer aux renseignements administratifs.

Conformément aux indications du formulaire de demande, les demandeurs fournissent, notamment, des renseignements relatifs au médicament faisant l'objet de la demande, la base juridique de la demande, le titulaire et le ou les fabricants proposés pour l'autorisation de mise sur le marché, des informations sur le statut de médicament orphelin, les avis scientifiques et le programme de développement pédiatrique.

1.3. **Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice**

1.3.1. *Résumé des caractéristiques du produit*

Le demandeur propose un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 11.

1.3.2. *Étiquetage et notice*

Une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur et de la notice est à fournir. Ce texte comporte tous les renseignements obligatoires énumérés au titre V concernant l'étiquetage des médicaments à usage humain (article 63) et la notice (article 59).

1.3.3. *Maquettes et échantillons*

Le demandeur fournit un échantillon et/ou des maquettes du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur, des étiquetages et des notices pour le médicament concerné.

1.3.4. *Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les États membres*

Sont soumises en annexe aux renseignements administratifs du formulaire de demande, des copies de tous les résumés des caractéristiques du produit visés aux articles 11 et 21 approuvés par des États membres, le cas échéant, et une liste des pays où une demande a été présentée.

1.4. **Informations concernant les experts**

Conformément aux dispositions de l'article 12, paragraphe 2, les experts doivent fournir des rapports détaillés de leurs observations sur les documents et les renseignements qui constituent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché et en particulier concernant les modules 3, 4 et 5 (respectivement, documentation chimique, pharmaceutique et biologique, documentation non-clinique et documentation clinique). Les experts sont tenus de procéder à une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais réalisés sur l'animal et sur l'homme et de mettre en évidence toutes les données pertinentes pour l'évaluation.

Pour répondre à ces exigences, un résumé global de la qualité, un résumé détaillé non-clinique (données d'essais réalisés sur l'animal) et un résumé détaillé clinique inséré dans le module 2 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont à fournir. Une déclaration signée par les experts et une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles sont à présenter dans le module 1. Les experts possèdent des qualifications techniques ou professionnelles adéquates. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur sont à déclarer.

▼M2

1.5. **Exigences spécifiques pour différents types de demandes**

Les exigences spécifiques pour différents types de demandes sont traitées dans la partie II de la présente annexe.

1.6. **Évaluation du risque pour l'environnement**

Le cas échéant, les demandes d'autorisations de mise sur le marché comportent, sous forme de résumé détaillé, une évaluation des risques portant sur les risques éventuels que présentent pour l'environnement l'utilisation et/ou l'élimination du médicament et comportant des propositions pour des modalités d'étiquetage approprié. Le risque pour l'environnement lié à la dissémination de médicaments consistant en OGM (organismes génétiquement modifiés) ou en contenant au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil ([1]) est traité.

L'information concernant le risque pour l'environnement apparaît sous forme d'annexe au module 1.

L'information est présentée conformément aux dispositions de la directive 2001/18/CE, en tenant compte de tous documents d'orientation publiés par la Commission en relation avec la mise en œuvre de la directive précitée.

L'information comprend:

— une introduction;

— une copie de toute autorisation écrite pour la dissémination volontaire dans l'environnement de l'OGM ou des OGM à des fins de recherche et de développement conformément à la partie B de la directive 2001/18/CE;

— l'information requise dans les annexes II à IV de la directive 2001/18/CE, notamment les méthodes de détection et d'identification et le code unique de l'OGM, plus toute information supplémentaire sur l'OGM ou le produit concerné pour évaluer le risque pour l'environnement;

— un rapport d'évaluation du risque pour l'environnement établi sur la base de l'information spécifiée dans les annexes III et IV de la directive 2001/18/CE et conformément à l'annexe II de la directive 2001/18/CE;

— la prise en compte de l'information qui précède et de l'évaluation des risques pour l'environnement, une conclusion proposant une stratégie appropriée de gestion des risques comportant, pour ce qui concerne l'OGM et le produit en question, un plan de suivi post-commercialisation et l'identification de tous renseignements spécifiques devant apparaître dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice;

— des mesures appropriées pour informer le public.

Doivent figurer également une signature datée de l'auteur, la description de ses diplômes , de sa formation et de ses activités professionnelles, ainsi qu'une déclaration concernant ses liens avec le demandeur.

2. MODULE 2: RÉSUMÉS

Ce module a pour objet de résumer les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données non-cliniques et les données cliniques présentées dans les modules 3, 4 et 5 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, et de fournir les rapports/résumés détaillés décrits à l'article 12 de cette directive.

Les points critiques sont traités et analysés. Des résumés factuels comportant des formats tabulaires sont fournis. Ces rapports fournissent des références croisées aux formats tabulaires ou à l'information contenue dans la documentation principale présentée dans le module 3 (documentation chimique, pharmaceutique et biologique), le module 4 (documentation non-clinique) et le module 5 (documentation clinique).

([1]) JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

▼M2

L'information contenue dans le module 2 est présentée conformément au format, au contenu et au système de numérotation définis dans le volume 2 de l'avis aux demandeurs. Ces résumés détaillés et résumés respectent les principes et exigences fondamentaux établis ci-dessous:

2.1. **Table globale des matières**

Le module 2 contient une table des matières de la documentation scientifique soumise dans les modules 2 à 5.

2.2. **Introduction**

L'information sur la classe pharmacologique, le mode d'action et l'utilisation clinique proposée du médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché est demandée est fournie.

2.3. **Résumé global de la qualité**

Un résumé global de la qualité passe en revue l'information liée aux données chimiques, pharmaceutiques et biologiques.

Les paramètres et les points critiques essentiels relatifs aux aspects de la qualité sont mis en évidence, et les cas où les lignes directrices pertinentes ne sont pas suivies font l'objet d'une justification. La portée et les contours de ce document reflètent ceux des données détaillées correspondantes présentées dans le module 3.

2.4. **Résumé détaillé non-clinique**

Il est exigé une évaluation intégrée et critique de l'évaluation non-clinique du médicament chez l'animal/*in vitro*. Ce résumé détaillé comprend une discussion et une justification de la stratégie des essais et de toute divergence par rapport aux lignes directrices pertinentes.

Sauf pour les médicaments biologiques, le document comporte une évaluation des impuretés et des produits de dégradation et de leurs effets pharmacologiques et toxicologiques potentiels. Les implications de toutes différences dans le pouvoir rotatoire, la forme chimique et le profil d'impureté entre le composé utilisé dans les études non-cliniques et le produit destiné à être mis sur le marché sont discutées.

Pour les médicaments biologiques, la comparabilité du matériel utilisé dans les études non-cliniques, les études cliniques et le médicament destiné à être mis sur le marché fait l'objet d'une évaluation.

Tout excipient nouveau fait l'objet d'une évaluation spécifique au regard de la sécurité.

Les caractéristiques du médicament démontrées par les études non-cliniques sont définies et les implications des résultats pour la sécurité du médicament au regard de l'usage en clinique proposé chez l'homme sont discutées.

2.5. **Résumé détaillé clinique**

Le résumé détaillé clinique a pour objet de fournir une analyse critique des données cliniques figurant dans le résumé clinique et le module 5. La démarche par rapport au développement clinique du médicament, y compris la conception de l'étude critique, les décisions relatives aux études et la réalisation de ces dernières est présentée.

Il est fourni un bref résumé des observations cliniques, y compris des limitations importantes et une évaluation des bénéfices et risques sur la base des conclusions des études cliniques. Il est exigé une interprétation de la façon dont les observations relatives à l'efficacité et à la sécurité justifient la posologie proposée et les indications visées ainsi qu'une évaluation de la façon dont le résumé des caractéristiques du produit et d'autres démarches sont de nature à optimiser les bénéfices et gérer les risques.

Les questions d'efficacité ou de sécurité rencontrées dans le développement et les questions restées sans solution sont expliquées.

2.6. **Résumé non-clinique**

Les résultats des études de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie réalisées chez l'animal/*in vitro* sont fournis sous forme de résumés factuels écrits et tabulaires présentés dans l'ordre suivant:

— Introduction

▼M2

— Résumé écrit de pharmacologie

— Résumé de pharmacologie sous forme de tableau

— Résumé écrit de pharmacocinétique

— Résumé de pharmacocinétique sous forme de tableau

— Résumé écrit de toxicologie

— Résumé de toxicologie sous forme de tableau.

2.7. **Résumé clinique**

Il est fourni un résumé factuel détaillé de l'information clinique sur le médicament incluse dans le module 5. Ce résumé comporte les résultats de toutes les études biopharmaceutiques, des études cliniques de pharmacologie et des études cliniques d'efficacité et de sécurité. Il est exigé un résumé de chaque étude.

L'information clinique résumée est présentée dans l'ordre suivant:

— Résumé des études biopharmaceutiques et des méthodes analytiques associées

— Résumé des études de pharmacologie clinique

— Résumé de l'efficacité clinique

— Résumé de la sécurité clinique

— Résumés des différentes études.

3. MODULE 3: INFORMATION CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE POUR LES MÉDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES CHIMIQUES ET/OU BIOLOGIQUES ACTIVES

3.1. **Format et présentation**

Le plan général du module 3 se présente comme suit:

— Table des matières

— Corps de données

— *Substance active*

Information générale

— Nomenclature

— Structure

— Propriétés générales

Fabrication

— Fabricant (s)

— Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours

— Contrôle des matières

— Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires

— Validation et/ou évaluation de procédé

— Développement du procédé de fabrication

Caractérisation

— Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques

— Impuretés

Contrôle de la substance active

— Spécification

— Procédures analytiques

— Validation de procédures analytiques

— Analyses de lots

▼M2

— Justification de la spécification

Normes ou substances de référence

Système de fermeture du conditionnement

Stabilité

— Résumé et conclusions concernant la stabilité

— Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité

— Données sur la stabilité

— *Produit fini*

Description et composition du produit fini

Développement pharmaceutique

— Constituants du produit fini

  — Substance active

  — Excipients

— Formulation

  — Développement de la formulation

  — Surdosages

  — Propriétés physico-chimiques et biologiques

— Développement du procédé de fabrication

— Système de fermeture du conditionnement

— Attributs de la qualité microbiologique

— Compatibilité

Fabrication

— Fabricant(s)

— Composition

— Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations

— Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires

— Validation et/ou évaluation de procédé

Contrôle des excipients

— Spécifications

— Procédures analytiques

— Validation des procédures analytiques

— Justification des spécifications

— Excipients d'origine humaine ou animale

— Excipients nouveaux

Contrôle du produit fini

— Spécification(s)

— Procédures analytiques

— Validation des procédures analytiques

— Analyses de lots

— Caractérisation des impuretés

— Justification de spécification(s)

Normes ou substances de référence

Système de fermeture du conditionnement

▼M2

Stabilité

— Résumé et conclusion en matière de stabilité

— Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité

— Données concernant la stabilité

— *Annexes*

— Installations et équipements (médicaments biologiques uniquement)

— Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité

— Excipients

— *Informations communautaires supplémentaires*

— Programme de validation des procédés pour le médicament

— Dispositif médical

— Certificat(s) de conformité

— Médicaments contenant ou utilisant, dans le procédé de fabrication, des matières d'origine animale et/ou humaine (procédure EST — encéphalopathies spongiformes transmissibles)

— Références dans la littérature

3.2. **Contenu: principes et exigences fondamentaux**

(1) Les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques qui sont fournies comportent pour la ou les substances actives et pour le produit fini toutes les informations pertinentes concernant: le développement, le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les opérations et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition et de la présentation du produit fini.

(2) Il est demandé deux ensembles d'informations traitant, respectivement, de la ou des substances actives et du produit fini.

(3) Le présent module fournit en outre des informations détaillées sur les matières de départ et les matières premières utilisées au cours des opérations de fabrication de la ou des substances actives et concernant les excipients incorporés dans la formulation du médicament.

(4) Toutes les procédures et méthodes utilisées pour la fabrication et le contrôle de la substance active et du produit fini doivent être suffisamment détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles réalisés à la demande de l'autorité compétente. Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifiques du moment et sont des procédures qui ont été validées. Les résultats des études de validation sont fournis. Dans le cas de procédures d'essais incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographies et au chapitre général ou aux chapitres généraux.

(5) Les monographies de la Pharmacopée européenne sont applicables à toutes les substances, préparations et formes pharmaceutiques y figurant. S'agissant d'autres substances, chaque État membre peut exiger le respect de sa propre pharmacopée.

Toutefois, lorsqu'une matière inscrite à la Pharmacopée européenne ou à la pharmacopée d'un État membre a été préparée suivant une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite. Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

▼M2

Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Dans le cas de procédures analytiques incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée dans chaque section concernée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographies et au chapitre général ou aux chapitres généraux.

(6) Lorsque des matières de départ et des matières premières, des substances actives ou des excipients ne sont décrits ni dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un État membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée. Dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.

(7) Lorsque la substance active et/ou une matière première et une matière de départ ou un ou plusieurs excipients font l'objet d'une monographie de la Pharmacopée européenne, le demandeur peut demander un certificat de conformité qui, lorsqu'il est accordé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments, est présenté dans la section pertinente du module. Ces certificats de conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne sont réputés remplacer les données pertinentes des sections correspondantes décrites dans le présent module. Le fabricant fournit, par écrit, au demandeur l'assurance que le procédé de fabrication n'a pas été modifié depuis la délivrance du certificat de conformité par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

(8) Pour une substance active bien définie, le fabricant de la substance active ou le demandeur est autorisé à transmettre

(i) la description détaillée du procédé de fabrication,

(ii) le contrôle de qualité au cours de la fabrication, et

(iii) la validation du procédé

dans un document séparé (partie fermée), adressé directement aux autorités compétentes par le fabricant de la substance active, appelé dossier permanent de la substance active (DPSA).

Dans ce cas toutefois, le fabricant fournit au demandeur toutes les données qui peuvent être nécessaires à ce dernier pour qu'il assume la responsabilité du médicament. Le fabricant confirme par écrit au demandeur qu'il garantit la reproductibilité d'un lot à l'autre et ne modifie pas le procédé de fabrication ou ses spécifications sans en informer le demandeur. Les documents et les renseignements à l'appui de la demande d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes; ces documents et ces renseignements sont aussi fournis au demandeur lorsqu'ils concernent la partie ouverte du DPSA.

(9) Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales (matériels provenant de ruminants): à chaque étape du processus de fabrication, le demandeur doit démontrer la conformité des matériels utilisés avec la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses révisions publiées par la Commission au Journal officiel de l'Union européenne. Il est possible de démontrer la conformité avec ladite note explicative en présentant de préférence un certificat de conformité à la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament, ou bien, en fournissant des données scientifiques justifiant cette conformité.

(10) Pour les agents adventices, il est fourni une information évaluant le risque au regard d'une contamination potentielle par ces agents, qu'ils soient viraux ou non-viraux, conformément aux

▼M2

lignes directrices pertinentes et à la monographie générale et au chapitre général pertinent de la Pharmacopée européenne.

(11) Tout appareil et équipement spécial qui peut être utilisé à tout stade du procédé de fabrication et des opérations de contrôle du médicament est décrit avec les détails adéquats.

(12) Le cas échéant, et au besoin, un marquage CE qui est exigé par la législation communautaire sur les dispositifs médicaux est fourni.

Il est accordé une attention particulière au choix d'éléments suivants.

3.2.1. *Substance(s) active(s)*

3.2.1.1. Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières

a) Une information sur la nomenclature de la substance active, et notamment la dénomination commune internationale (DCI) recommandée, la dénomination de la Pharmacopée européenne le cas échéant, la dénomination chimique est à fournir.

La formule développée, y compris la stéréochimie relative et absolue, la structure moléculaire, et la masse moléculaire relative sont à fournir. Pour les médicaments biotechnologiques, le cas échéant, la séquence schématique en aminoacides et la masse moléculaire relative sont à indiquer.

Une liste des propriétés physicochimiques et des autres propriétés pertinentes de la substance active est à fournir, y compris l'activité biologique pour les médicaments biologiques.

b) Aux fins de la présente annexe, on entend par matières de départ toutes les matières à partir desquelles la substance active est fabriquée ou extraite.

Pour les médicaments biologiques, on entend par matières de départ toute substance d'origine biologique telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma) d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches).

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques: les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis respectivement à l'article 1er, paragraphes 4 et 10; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) nº 2309/93; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe.

Toute autre substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la ou des substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau fœtal, les additifs, et les tampons utilisés en chromatographie, etc. sont réputées être des matières premières.

3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substances actives

a) La description du procédé de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur concernant la fabrication de la substance active. Pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication et les contrôles du procédé, une information appropriée établie dans les lignes directrices publiées par l'Agence est à fournir.

b) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer la ou les substances actives sont à énumérer, en identifiant à quel(s) stade(s) chaque

▼M2

matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières sont conformes aux normes appropriées pour l'usage auquel elles sont destinées est à fournir.

Les matières premières sont à énumérer et, leurs qualités et leurs contrôles sont aussi à documenter.

Sont à indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les contractants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais.

c) Pour les médicaments biologiques, les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent.

L'origine et l'historique des matières de départ sont à décrire et à documenter.

Concernant les mesures spécifiques pour la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer que la substance active respecte la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses révisions publiées par la Commission au Journal officiel de l'Union européenne.

Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérum ou de plasma et d'autres matières d'origine biologique et, lorsque c'est possible, les matières brutes dont elles sont dérivées font l'objet d'essais pour détecter des agents adventices.

Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, la matière correspondante n'est utilisée que lorsque la transformation ultérieure garantit leur élimination et/ou leur inactivation, ceci faisant l'objet d'une validation.

Chaque fois que possible, la production de vaccins est faite à partir d'un système de lots de semences et de banques de cellules établies. Pour les vaccins bactériens et viraux, les caractéristiques de l'agent infectieux doivent être démontrées sur la semence. En outre, pour les vaccins vivants, la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence doit être démontrée; si la preuve n'en est pas suffisante, les caractéristiques d'atténuation sont aussi démontrées au stade de la production.

Pour les médicaments dérivés de sang ou de plasma humains, l'origine et les critères et procédures de collecte, de transport et de conservation de la matière de départ doivent être décrits et documentés conformément aux dispositions de la partie III de la présente annexe.

Les installations et les équipements de fabrication sont décrits.

d) Les essais et les critères d'acceptation pour chaque étape critique, l'information sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires et la validation du processus et/ou les études d'évaluation sont à indiquer le cas échéant.

e) Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans les cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou leur inactivation, ceci étant validé dans la section traitant de l'évaluation de la sécurité virale.

f) Une description et une discussion des changements importants apportés au processus de fabrication au cours du développement et/ou à la fabrication sur le site de fabrication de la substance active est à fournir.

3.2.1.3. Caractérisation de la ou des substances actives

Des données mettant en lumière la structure et d'autres caractéristiques de la ou des substances actives sont à fournir.

▼M2

La structure de la ou des substances actives sur la base de toutes méthodes physicochimiques et/ou immunochimiques et/ou biologiques est à confirmer et une information sur les impuretés est à fournir.

3.2.1.4. Contrôle de la ou des substances actives

Une information détaillée sur les spécifications utilisées pour le contrôle de routine de la ou des substances actives, avec une justification du choix de ces spécifications, les méthodes analytiques et leur validation est à fournir.

Les résultats des contrôles réalisés sur les divers lots fabriqués au cours du développement sont à présenter.

3.2.1.5. Normes ou substances de référence

Les préparations et normes de référence sont à identifier et à décrire en détail. Le cas échéant, la substance de référence chimique et biologique de la Pharmacopée européenne est à utiliser.

3.2.1.6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active

Une description du conditionnement et du ou des systèmes de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau du conditionnement primaire et leurs spécifications sont à fournir.

3.2.1.7. Stabilité de la ou des substances actives

a) Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés et les résultats des études sont à exposer.

b) Les résultats détaillés des études de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour obtenir les données et la validation de ces procédures, sont à exposer suivant un format approprié.

c) Le protocole de stabilité après autorisation et l'engagement de stabilité sont fournis.

3.2.2. *Produit fini*

3.2.2.1. Description et composition du produit fini

Une description du produit fini et de sa composition est à fournir. Cette information comprend la description de la forme pharmaceutique et de la composition avec tous les composants du produit fini, leur quantité par unité, la fonction des composants de:

— la ou les substances actives,

— du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature ou la quantité utilisée, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, aromatisants et correcteurs de goût, etc.,

— les éléments de mise en forme pharmaceutique, destinés à être ingérés ou en général administrés au malade, (capsules dures, capsules molles, capsules rectales, dragées, comprimés pelliculés, pastilles, etc.),

— ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le conditionnement et, le cas échéant, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

On entend par «termes usuels», pour désigner les composants des médicaments, sans préjudice de l'application des autres précisions prévues à l'article 8, paragraphe 3, point c):

— pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée,

— pour les autres produits, la dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé ou, à défaut, la désignation scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de désignation scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du

▼M2

mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,

— pour les matières colorantes, la désignation par le code E qui leur est affecté suivant la directive 78/25/CEE du Conseil, du 12 décembre 1977, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration [1] et/ou la directive 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil, du 30 juin 1994, concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires [2].

Pour donner la «composition quantitative» de toutes les substances actives du médicament, il est nécessaire, selon la forme pharmaceutique de préciser pour chaque substance active la masse, ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume

Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont à désigner quantitativement par leur masse globale, et si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

Pour les médicaments contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'un des États membres pour la première fois, la composition quantitative d'une substance active qui est un sel ou un hydrate est systématiquement à exprimer en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les États membres sera exprimée de la même manière que pour cette même substance active.

Les unités d'activité biologique sont à utiliser pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement. Lorsque l'Organisation Mondiale de la Santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est à utiliser. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont à exprimer de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la Pharmacopée européenne.

3.2.2.2. Développement pharmaceutique

Le présent chapitre est consacré à l'information sur les études de développement réalisées pour établir que la composition, la forme pharmaceutique, le procédé de fabrication, le système de fermeture des conditionnements, les attributs de la qualité microbiologique et les instructions d'utilisation sont appropriés pour l'utilisation prévue spécifiée dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les études décrites dans le présent chapitre se distinguent des essais de contrôle de routine réalisés en fonction des spécifications. Les paramètres critiques de la formulation et des attributs du procédé susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, les performances du médicament et la qualité du médicament sont à identifier et à décrire. Les données supplémentaires d'appui, le cas échéant, sont à indiquer par référence aux chapitres pertinents du module 4 (rapports d'études non-cliniques) et du module 5 (rapports d'études cliniques) du dossier de demande de mise sur le marché.

a) La compatibilité de la substance active avec des excipients et des caractéristiques physico-chimiques essentielles de la substance active susceptibles d'influencer la performance du produit fini ou la compatibilité de différentes substances actives les unes avec les autres dans le cas d'associations, est documentée.

b) Le choix des excipients, pour ce qui concerne plus particulièrement leurs fonctions et concentrations respectives, est à documenter.

c) Une description du développement du produit fini, en tenant compte de la voie proposée pour l'administration et l'utilisation est à fournir.

d) Tout surdosage de la ou des formulations est à justifier.

[1] JO L 11 du 14.1.1978, p. 18.
[2] JO L 237 du 10.9.1994, p. 13.

▼M2

e) Concernant les propriétés physiochimiques et biologiques, tout paramètre pertinent pour la performance du produit fini est à traiter et à documenter.

f) La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication ainsi que les différences entre le(s) procédé(s) de fabrication utilisé(s) pour produire des lots cliniques essentiels et le procédé utilisé pour la fabrication du produit fini proposé sont à indiquer.

g) Le caractère approprié du conditionnement et du système de fermeture utilisé pour la conservation, le transport et l'utilisation du produit fini est à documenter. Il peut être nécessaire d'envisager une éventuelle interaction entre le médicament et l'emballage.

h) Les attributs microbiologiques de la composition par rapport à des produits stériles et non stériles doivent être conformes aux prescriptions de la Pharmacopée européenne, et sont à documenter en conséquence.

i) Pour fournir les informations d'appui appropriées pour l'étiquetage, la compatibilité du produit fini avec un ou des diluants de reconstitution ou des dispositifs de concentration est à documenter.

3.2.2.3. Procédé de fabrication du produit fini

a) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point d) est à présenter de manière à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, cette description comprend au minimum:

— la mention des diverses étapes de la fabrication, y compris des contrôles des opérations et des critères d'acceptation correspondants, permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,

— en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,

— les études expérimentales de validation du procédé de fabrication, lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,

— pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou des procédés de stérilisation mis en œuvre,

— une composition détaillée.

Le nom, l'adresse, et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais sont à indiquer.

b) Les renseignements concernant les essais de contrôle du produit qui peuvent être réalisés à un stade intermédiaire du procédé de fabrication, en vue de garantir la cohérence du procédé de production sont à indiquer.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des substances actives (ou des composants de l'excipient soumis aux même exigences que les substances actives).

Il en va de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini notamment dans le cas où le médicament est essentiellement défini par son procédé de fabrication.

c) Une description, une documentation et des résultats des études de validation pour les étapes critiques ou les dosages critiques utilisés dans le procédé de fabrication sont à fournir.

▼M2

3.2.2.4. Contrôle des excipients

a) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer l'excipient ou les excipients sont énumérées en identifiant le stade auquel chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières répondent à des normes appropriées pour l'usage prévu est à fournir.

Les colorants satisfont dans tous les cas aux exigences des directives 78/25/CEE et 94/36/CE. En outre, les colorants répondent aux critères de pureté établis dans la directive 95/45/CE modifiée.

b) Pour chaque excipient, les spécifications et leurs justifications sont à détailler. Les procédures analytiques sont à décrire et à valider.

c) Une attention particulière est à accorder aux excipients d'origine humaine ou animale.

S'agissant des mesures spécifiques pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer aussi pour les excipients que le médicament est fabriqué conformément à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses mises à jour, publiées par la Commission au Journal officiel de l'Union européenne.

La conformité avec la note explicative précitée peut être démontrée en soumettant, de préférence, un certificat de conformité au regard de la monographie pertinente sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles de la Pharmacopée européenne, ou par la fourniture de données scientifiques démontrant cette conformité.

d) Excipients nouveaux:

Pour l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament ou par une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir des détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles avec des références croisées à des données de sécurité d'appui, non-cliniques et cliniques, conformément au format pour les substances actives décrit plus haut.

Il convient de présenter un document contenant les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques détaillés. Cette information suit un format obéissant au même ordre que le chapitre consacré aux substances actives du module 3.

L'information sur l'excipient ou les excipients nouveaux peut être présentée comme document indépendant suivant le format décrit aux paragraphes précédents. Lorsque le demandeur est différent du fabricant d'excipient(s) nouveau(x), ce document indépendant est mis à la disposition du demandeur afin d'être présenté à l'autorité compétente.

Une information supplémentaire sur les études de toxicité avec l'excipient nouveau dans le module 4 du dossier est à fournir.

Des études cliniques sont fournies dans le module 5.

3.2.2.5. Contrôle du produit fini

Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication et/ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production en continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur en substance active ne peuvent pas dépasser ± 5 % dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Une information détaillée sur les spécifications, (dissémination et durée de conservation) la justification de leur choix, les méthodes analytiques et leur validation sont à fournir.

▼M2

3.2.2.6. Normes ou substances de référence

Les préparations et les normes de référence utilisées pour l'essai du médicament fini sont à identifier et à décrire en détail, si elles n'ont pas été déjà indiquées dans la section concernant la substance active.

3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini

Une description du conditionnement et des systèmes de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau de conditionnement primaire et leurs spécifications, est à fournir. Les spécifications comprennent la description et l'identification. Les méthodes ne correspondant pas à la Pharmacopée (avec validation) sont à inclure, le cas échéant.

Pour les matériaux non fonctionnels de l'emballage extérieur, seule une brève description est à fournir. Pour les matériaux fonctionnels de l'emballage extérieur, une information supplémentaire est à fournir.

3.2.2.8. Stabilité du produit fini

a) Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés, et les résultats des études sont à résumer;

b) Les résultats détaillés des études de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour dégager les données et la validation de ces procédures, sont à présenter suivant un format approprié; pour les vaccins, l'information sur la stabilité cumulative est à fournir selon les circonstances;

c) Le protocole de stabilité post autorisation et l'engagement de stabilité sont à fournir.

4. MODULE 4: RAPPORTS NON-CLINIQUES

4.1. **Format et présentation**

Le plan général du module 4 se présente comme suit:

— Table des matières

— Rapports d'études

  — *Pharmacologie*

    — Pharmacodynamie primaire

    — Pharmacodynamie secondaire

    — Pharmacologie de sécurité

    — Interactions pharmacodynamiques

  — *Pharmacocinétique*

    — Méthodes analytiques et rapports de validation

    — Absorption

    — Distribution

    — Métabolisme

    — Excrétion

    — Interactions pharmacocinétiques (non-cliniques)

    — Autres études pharmacocinétiques

  — *Toxicité*

    — Toxicité par administration simple

    — Toxicité par administration réitérée

    — Génotoxicité

      — In vitro

      — In vivo (y compris évaluations toxicocinétiques d'appui)

    — Carcinogénicité

      — Études à long terme

      — Études à court ou moyen terme

▼M2

— Autres études

— Toxicité dans la reproduction et le développement

— Fertilité et développement embryonnaire précoce

— Développement embryo-fœtal

— Développement prénatal et postnatal

— Études dans lesquelles la descendance (jeunes animaux) est traitée et/ou ultérieurement évaluée

— Tolérance locale

— *Autres études de toxicité*

— Antigénicité

— Immunotoxicité

— Études mécanistiques

— Dépendance

— Métabolites

— Impuretés

— Autres

— Références dans la littérature

4.2. **Contenu: principes et exigences fondamentaux**

Une attention particulière est accordée au choix d'éléments suivants.

(1) Les essais pharmacologiques et toxicologiques doivent mettre en évidence:

a) les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de l'état pathologique concerné;

b) les propriétés pharmacologiques au regard des conditions d'utilisation chez l'homme sous l'aspect de la posologie et de l'activité pharmacologique. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

En outre, il est nécessaire d'informer les cliniciens sur le profil toxicologique et thérapeutique du produit.

(2) Pour les médicaments biologiques tels que les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, il peut s'avérer nécessaire d'adapter les dispositions de la présente partie à chaque produit; c'est la raison pour laquelle, le programme d'essai réalisé doit être justifié par le demandeur.

Lors de l'établissement du programme d'essai, une attention particulière doit être portée aux points suivants:

les essais impliquant une administration réitérée du produit doivent être conçus de manière à tenir compte d'une induction possible d'anticorps et de leur interférence;

l'étude de la fonction reproductrice, de la toxicité embryo-fœtale et périnatale, du pouvoir mutagène et carcinogène doit être envisagée. Lorsque des composants autres que la ou les substances actives sont mis en cause, la validation de leur élimination peut remplacer les études.

(3) Les propriétés toxicologiques et pharmacocinétiques d'un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique doivent être étudiées.

(4) Lorsqu'une dégradation significative du médicament peut survenir au cours de la conservation, l'étude des propriétés toxicologiques des produits de dégradation doit être envisagée.

▼M2

4.2.1. *Pharmacologie*

L'étude de pharmacologie doit être effectuée suivant deux principes distincts.

— D'une part, les actions relatives à l'utilisation thérapeutique proposée sont dûment étudiées et décrites. Lorsque c'est possible, des dosages reconnus et validés, *in vivo* et *in vitro*, sont utilisés. Les techniques expérimentales nouvelles doivent être décrites avec un degré de détail de nature à permettre leur reproduction. Les résultats sont exprimés sous forme quantitative utilisant, par exemple, des courbes dose-effet, temps-effet, ou autres. Autant que possible, des comparaisons sont effectuées avec des données relatives à une ou des substances ayant une action thérapeutique comparable.

— D'autre part, le demandeur étudie les effets pharmacodynamiques indésirables potentiels de la substance sur les fonctions physiologiques. Ces études sont réalisées pour des expositions dans la fourchette thérapeutique envisagée et au-dessus. Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Tout soupçon de modification de réactions résultant de l'administration répétée de la substance fait l'objet d'une étude.

Pour l'interaction pharmacodynamique du médicament, les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique. Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et, au minimum, l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

4.2.2. *Pharmacocinétique*

On entend par pharmacocinétique le sort que la substance active, et ses métabolites, subissent dans l'organisme et comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion de ces substances.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou éventuellement biologiques ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la distribution et l'excrétion sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non-pharmacodynamiques (notamment de nombreux moyens de diagnostic, etc.) et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'Homme.

Des études *in vitro* peuvent aussi être réalisées avec cet avantage qu'elles utilisent des éléments du corps humain aux fins de comparaison avec des éléments d'origine animale (c'est-à-dire, fixation protéique, métabolisme, interaction entre médicaments).

Pour les produits dotés d'effets pharmacodynamiques, l'étude de la pharmacocinétique est nécessaire. Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, des recherches pharmacocinétiques peuvent ne pas être exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient.

Le programme pharmacocinétique est conçu pour permettre une comparaison et une extrapolation entre animal et être humain.

4.2.3. *Toxicité*

a) Toxicité par administration unique

Un essai de toxicité par administration unique est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la ou des substances actives conte-

▼M2

nues dans le médicament, dans les proportions et l'état physicochimique dans lesquels elles sont présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité par administration unique doit être réalisé conformément aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

b) Toxicité par administration réitérée

Les essais de toxicité par administration réitérée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomopathologiques consécutives aux administrations réitérées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux essais: l'un à court terme, d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme. La durée de ce dernier dépend des conditions d'utilisation clinique. Son but est de décrire des effets indésirables potentiels auxquels il convient de faire attention dans les études cliniques. La durée est définie dans les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

c) Génotoxicité

L'étude du pouvoir mutagène et clastogène a pour objet de révéler les changements occasionné par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules. Des substances mutagènes peuvent présenter un danger pour la santé, étant donné que l'exposition à un agent mutagène entraîne le risque d'induire une mutation de la ligne germinale, avec la possibilité de désordres héréditaires et le risque de mutations somatiques notamment celles aboutissant à un cancer. Ces études sont obligatoires pour toute nouvelle substance.

d) Carcinogénicité

Des expérimentations, de nature à révéler des effets carcinogènes, sont habituellement exigées.

1. Ces études sont réalisées pour tout médicament dont l'utilisation clinique prévue porte sur une période substantielle de la vie d'un patient, soit de façon continue soit de façon répétée par intermittence.

2. Ces études sont recommandées pour certains médicaments si leur potentiel carcinogène suscite des préoccupations, par exemple à propos d'un produit de la même classe ou de structure comparable ou à propos d'indices relevés dans des études de toxicité par administration réitérée.

3. Des études avec des composés dont la génotoxicité est sans équivoque ne sont pas nécessaires, car ils sont présumés être des carcinogènes trans espèces impliquant un risque pour l'homme. Si un tel médicament est destiné à être administré de façon chronique à des patients, une étude chronique peut être nécessaire pour détecter des effets tumorigènes précoces.

e) Toxicité embryo/fœtale et périnatale

La recherche d'une atteinte éventuelle à la fonction de reproduction mâle ou femelle et d'effets dommageables sur la descendance est réalisée au moyen d'essais appropriés.

Ces essais comprennent des études de l'effet sur la fonction de reproduction mâle ou femelle à l'âge adulte, des études des effets toxiques et tératogènes à tous les stades de développement, depuis la conception à la maturité sexuelle ainsi que des effets latents lorsque le médicament étudié a été administré à la femelle au cours de la grossesse.

La non réalisation de ces essais doit être justifiée de façon adéquate.

En fonction de l'utilisation indiquée pour le médicament, des études supplémentaires traitant le développement lors de l'administration du médicament pour la descendance peuvent se justifier.

En règle générale, des essais de toxicité embryo/fœtale seront effectués sur deux espèces mammifères dont l'une ne sera pas un rongeur. Des études péri- et postnatales seront effectuées dans une

▼M2

espèce au moins. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui de l'homme, il est souhaitable d'inclure cette espèce dans l'étude. Il est également souhaitable que l'une des espèces utilisées soit identique à l'une de celles utilisées pour l'étude de toxicité par administration réitérée.

L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande est pris en compte dans la détermination du concept de l'étude.

f) Tolérance locale

Le but des essais de tolérance locale est de s'assurer que les médicaments (substances actives et excipients) sont tolérés aux sites du corps humain qui peuvent être en contact avec ces médicaments par suite de leur administration dans l'utilisation en clinique. La méthode d'essai doit permettre de distinguer les effets mécaniques ou les effets purement physicochimiques liés à l'administration du produit des effets toxicologiques ou pharmacodynamiques.

Les essais de tolérance locale sont réalisés au moment où la préparation est en développement pour l'usage humain, en utilisant le véhicule et/ou les excipients dans le traitement du ou des groupes de contrôle. Les substances de contrôle positif/référence sont incluses au besoin.

La conception des essais de tolérance locale (choix de l'espèce, durée, fréquence et voie d'administration, doses) dépend du problème à étudier et des conditions proposées d'administration dans l'utilisation en clinique. La réversibilité des lésions locales est réalisée lorsqu'elle est pertinente.

Les études chez l'animal peuvent être remplacées par des essais *in vitro* validés pour autant que les résultats des essais sont de qualité et d'utilité comparables aux fins de l'évaluation de sécurité.

Pour les substances chimiques appliquées sur la peau et les muqueuses (dermiques, rectales, vaginales) le potentiel de sensibilisation est évalué dans un au moins des systèmes d'essai actuellement disponible (la concentration de cochon d'Inde ou la concentration du ganglion lymphatique local).

5. MODULE 5: RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES

5.1. **Format et présentation**

Le plan général du module 5 se présente comme suit:

— Table des matières des rapports d'études cliniques

— Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableau

— Rapports d'études cliniques

  — *Rapports d'études biopharmaceutiques*

    — Rapports d'études de biodisponibilité

    — Rapports d'études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence

    — Rapports d'études de corrélation *In vitro — In vivo*

    — Rapports de méthodes de bioanalyse et d'analyse

  — *Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains*

    — Rapports d'études sur la fixation protéique dans le plasma

    — Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interaction

    — Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains

  — *Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme*

    — Rapports d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des sujets sains

    — Rapport d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des patients

▼M2

— Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs intrinsèques

— Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs extrinsèques

— Rapports d'études de pharmacocinétique de la population

— *Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme*

— Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains

— Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients

— *Rapports d'études d'efficacité et de sécurité*

— Rapports d'études cliniques contrôlées pertinentes pour l'indication invoquée

— Rapports d'études cliniques non contrôlées

— Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais

— Autres rapports d'études

— *Rapports sur l'expérience après mise sur le marché*

— Références dans la littérature

5.2. **Contenu: principes et exigences fondamentaux**

Une attention particulière est accordée au choix d'éléments suivants.

a) Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point i) et à l'article 10, paragraphe 1 doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur le fait de savoir si le médicament répond aux critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi, il est exigé, en premier lieu, que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, qu'ils soient favorables ou défavorables.

b) Les essais cliniques doivent être toujours précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions du module 4 de la présente annexe. L'investigateur doit prendre connaissance des conclusions des études pharmacologiques et toxicologiques et le demandeur doit, de ce fait, lui fournir au minimum la brochure de l'investigateur, comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique: les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'animal et les résultats d'essais cliniques antérieurs, avec suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé; les rapports pharmacologiques et toxicologiques complets sont fournis sur demande. Pour des matériaux d'origine humaine ou animale, tous les moyens disponibles doivent être mis en œuvre afin d'assurer la non-transmission d'agents infectieux avant le commencement de l'essai.

c) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent prendre des dispositions pour que les documents essentiels des essais cliniques (notamment les cahiers d'observation) autres que les dossiers médicaux des sujets, soient conservés par les propriétaires des données:

— pendant au moins quinze ans après la fin ou l'interruption de l'essai,

— ou pendant au moins deux ans après la délivrance de l'autorisation la plus récente de mise sur le marché dans la Communauté européenne et, lorsqu'il n'y a pas de demandes déposées ou en projet de mise sur le marché dans la Communauté européenne,

— pendant au moins deux ans après l'interruption officielle du développement clinique du médicament expérimental.

▼M2

Les dossiers médicaux des sujets devraient être conservés conformément à la législation applicable et aussi longtemps que l'hôpital, l'institution ou le lieu d'exercice médical le permet.

Les documents peuvent néanmoins être conservés pendant une période plus longue si cela est imposé par les exigences réglementaires applicables ou par un accord avec le promoteur. Il incombe au promoteur d'informer l'hôpital, l'institution ou le lieu de l'exercice médical de la date à partir de laquelle ces documents n'ont plus besoin d'être conservés.

Le promoteur ou un autre propriétaire des données conserve tout autre documentation relative à l'essai aussi longtemps que le médicament est autorisé. Cette documentation comporte: le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré, et les renseignements relatifs au médicament étudié, ainsi que le médicament de référence et/ou le placebo utilisé; les procédures opératoires standards; tous les avis écrits relatifs au protocole et aux techniques mises en œuvre; la brochure de l'investigateur; le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai; le rapport final; le ou les certificats d'audit, si disponibles; le rapport final est conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant, pendant cinq années après que le médicament n'est plus autorisé.

En plus des essais réalisés au sein de la Communauté européenne, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prend toutes dispositions supplémentaires pour archiver la documentation conformément aux dispositions de la directive 2001/20/CE et des lignes directrices détaillées de mise en œuvre.

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

Si requis, toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées.

d) Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif:

— le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré, et les renseignements relatifs au médicament expérimental utilisé

— le ou les certificats d'audit, si disponibles

— la liste du ou des investigateurs, chaque investigateur indique ses nom, adresse, fonctions, titres et activités hospitalières et le site où l'essai a été réalisé et présente séparément l'information sur chaque patient avec le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai

— le rapport final signé par l'investigateur et pour les essais multicentriques par tous les investigateurs ou l'investigateur (principal) coordonnateur.

e) Les renseignements relatifs aux essais cliniques cités ci-dessus sont transmis aux autorités compétentes. Toutefois, en accord avec les autorités compétentes, le demandeur peut omettre une partie de cette information. La documentation complète est alors mise à la disposition des autorités compétentes sur demande.

L'investigateur doit, dans ses conclusions sur l'essai, se prononcer sur la sécurité du produit dans des conditions normales d'emploi, sa tolérance, son efficacité avec toutes précisions utiles sur les indications et les contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement ainsi que les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage. Dans son rapport sur une étude multicentrique, l'investigateur principal dans ses conclusions, doit se prononcer sur la sécurité et l'efficacité du médicament étudié au nom de tous les centres impliqués.

f) Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai en indiquant:

▼M2

1) le nombre de patients traités, avec répartition par sexe;

2) la sélection et la répartition par âge des groupes de patients faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs;

3) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;

4) lorsque des essais contrôlés sont réalisés dans les conditions précitées, si le groupe expérimental de contrôle:

— n'a été soumis à aucune thérapeutique

— a reçu un placebo

— a reçu un médicament dont l'effet est connu

— a reçu un traitement autre que médicamenteux

5) la fréquence des effets indésirables constatés;

6) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières, par exemple les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes ou en période d'activité génitale, où dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

7) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats au regard de ces paramètres;

8) une appréciation statistique des résultats lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.

g) En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur:

1) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage des patients par rapport au médicament;

2) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés de façon concomitante;

3) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais;

4) les décès qui se sont produits au cours de l'essai ou dans la période de suivi.

h) Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier la sécurité et l'efficacité de cette association.

i) Si des données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier. Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouvelles études précliniques toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisées et analysées en conséquence.

j) Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations réitérées, ainsi que sur la détermination de la posologie pour une administration prolongée.

5.2.1. *Rapports d'études biopharmaceutiques*

Des rapports d'études de biodisponibilité, des rapports d'études comparatives de biodisponibilité et bioéquivalence, des rapports sur l'étude de corrélation *in vitro* et *in vivo*, et les méthodes d'analyse et de bioanalyse sont fournies.

En outre, il est procédé au besoin à des études de biodisponibilité pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 10, paragraphe 1, point a).

5.2.2. *Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains*

Aux fins de la présente annexe, on entend par biomatériaux humains toutes protéines et cellules et tous tissus et matériaux voisins dérivés de

▼M2

sources humaines qui sont utilisés *in vitro* ou *ex vivo* pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques de médicaments.

À cet égard, il est fourni des rapports de l'étude de la fixation protéique dans le plasma, des études de l'interaction du métabolisme hépatique et des substances actives et des études utilisant d'autres biomatériaux humains.

5.2.3. *Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme*

a) Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes doivent être décrites:

— absorption (vitesse et intensité),

— distribution,

— métabolisme,

— excrétion.

Il est décrit les caractéristiques importantes au plan clinique, telles que les implications des données cinétiques sur la posologie, en particulier pour les patients à risque, et les différences entre l'homme et les espèces animales utilisées pour les études précliniques.

En plus des études pharmacocinétiques standards multi-échantillons, des analyses pharmacocinétiques de population reposant sur un échantillonnage clairsemé au cours d'études cliniques peuvent aussi traiter des questions concernant les contributions de facteurs intrinsèques et extrinsèques à la variabilité de la relation dose-réaction pharmacocinétique. Des rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des sujets sains et chez des patients, des rapports d'études pharmacocinétiques destinés à évaluer les effets de facteurs intrinsèques et extrinsèques, ainsi que des rapports d'études pharmacocinétiques de la population sont fournis.

b) Si le médicament doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe réalisés pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.

Les interactions pharmacocinétiques entre la substance active et d'autres médicaments ou substances médicamenteuses sont étudiées.

5.2.4. *Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme*

a) L'action pharmacodynamique corrélée à l'efficacité doit être démontrée y compris:

— la relation dose-effet et son évolution avec le temps,

— la justification de la posologie et des conditions d'administration,

— le mode d'action, si possible.

L'action pharmacodynamique non corrélée à l'efficacité doit être décrite.

La démonstration des effets pharmacodynamiques chez l'homme n'est en soit pas suffisante pour justifier les conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

b) Si le médicament doit normalement être administré en concomitance avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe réalisés pour mettre en évidence une modification éventuelle de l'action pharmacologique.

Les interactions pharmacodynamiques entre la substance active et d'autres médicaments ou substances médicamenteuses sont étudiées.

5.2.5. *Rapports d'études d'efficacité et de sécurité*

5.2.5.1. Rapports d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication invoquée

D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés si possible, randomisés et le cas échéant par opposition à un placebo et par opposition à un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue; tout autre manière

▼M2

de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe de contrôle peut varier selon les cas et dépend aussi de considérations éthiques et du domaine thérapeutique; ainsi, il peut, dans certains cas, être plus pertinent de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celle d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

(1) Dans toute la mesure du possible, et en particulier lorsque le critère d'évaluation est d'appréciation subjective, des mesures doivent être prises pour éviter le biais, notamment des méthodes de randomisation et de double aveugle.

(2) Le protocole de l'essai doit comprendre une description complète des méthodes statistiques mises en œuvre, le nombre de patients participants à l'essai et les raisons de leur participation (y compris le calcul de la valeur statistique de l'essai), le niveau de signification utilisé et la description de l'unité de calcul statistique. Les mesures prises pour éviter le biais, en particulier les méthodes de randomisation, sont documentées. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

Les données de sécurité sont passées en revue en prenant en compte les lignes directrices publiées par la Commission, eu égard en particulier aux événements se traduisant par des changements de dose ou la nécessité d'un traitement concomitant, des événements indésirables graves, des événements se traduisant par le retrait, et des décès. Tous patients ou groupes de patients à risque accru sont identifiés et une attention particulière est accordée aux patients potentiellement vulnérables qui peuvent être présents en petit nombre, par exemple les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées fragiles, les personnes avec des anomalies graves du métabolisme ou d'excrétion, etc. L'implication de l'évaluation de sécurité pour les utilisations éventuelles du médicament est décrite.

5.2.5.2. Rapports d'études cliniques non contrôlées, rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude et autres rapports d'études cliniques

Ces rapports sont fournis.

5.2.6. *Rapports sur l'expérience après mise sur le marché*

Si le médicament est déjà autorisé dans des pays tiers, les informations relatives aux réactions indésirables du médicament concerné et de médicaments contenant la même ou les mêmes substances actives doivent être fournies, avec les chiffres d'utilisation dans ces pays.

5.2.7. *Cahiers d'observation et listes individuelles de patients*

Lorsqu'ils sont soumis conformément à la ligne directrice pertinente publiée par l'Agence, les cahiers d'observation et les listes de données des patients sont fournis et présentés dans le même ordre que les rapports d'études cliniques et indexés par étude.

PARTIE II

DOSSIERS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET EXIGENCES SPÉCIFIQUES

Certains médicaments présentent des caractères spécifiques tels que toutes les exigences du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché établies dans la partie I de la présente annexe, doivent être adaptées. Pour tenir compte de ces situations particulières, les demandeurs respectent une présentation appropriée et adaptée du dossier.

1. USAGE MÉDICAL BIEN ÉTABLI

Pour les médicaments dont la ou les substances actives ont un «usage médical bien établi» visé à l'article 10, paragraphe 1, point a), point ii), et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les règles spécifiques suivantes s'appliquent.

Le demandeur soumet les modules 1, 2 et 3 décrits dans la partie I de la présente annexe.

Pour les modules 4 et 5, une bibliographie scientifique détaillée traite des caractéristiques non-cliniques et cliniques.

▼M2

Les règles spécifiques suivantes s'appliquent pour démontrer l'usage médical bien établi:

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 (reflété 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 utilisation systématique et documentée de cette substance en tant que médicament dans la Communauté.

b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité et/ou de l'efficacité et doit comprendre ou se référer à une étude bibliographique appropriée, en tenant compte des études de pré commercialisation et de post commercialisation et à la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, tant favorables que défavorables doivent être communiqués. Pour ce qui concerne les dispositions relatives à «l'usage médical bien établi», il est en particulier nécessaire que les «références bibliographiques» à d'autres sources d'éléments (études postérieures à la commercialisation, études épidémiologiques, etc.) et non simplement à des données relatives à des essais puissent constituer des preuves valables de la sécurité et de l'efficacité d'un produit si une demande explique et justifie de façon satisfaisante l'utilisation de ces sources d'information.

c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier les raisons pour lesquelles on peut soutenir que la sécurité et/ou l'efficacité du produit est établie malgré l'absence de certaines études.

d) Les résumés détaillés non-cliniques et/ou cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché à été faite en dépit des différences existantes.

e) L'expérience post commerciale recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

2. MÉDICAMENTS ESSENTIELLEMENT SIMILAIRES

a) Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point a), point i) (produits essentiellement similaires) contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe pour autant que le demandeur a obtenu le consentement du titulaire de l'autorisation originelle de mise sur le marché de faire des références croisées au contenu de ses modules 4 et 5.

b) Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point a), point iii) (produits essentiellement similaires, à savoir produits génériques) contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe et les données démontrant la biodisponibilité et la bioéquivalence avec le médicament originel à condition que ce dernier ne soit pas un médicament biologique (voir à la partie II.4 Médicaments biologiques similaires).

Pour ces produits, les résumés détaillés non-cliniques/cliniques se concentrent plus particulièrement sur les éléments suivants:

— les motifs pour invoquer la similarité essentielle;

▼M2

— un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage) dont l'utilisation est proposée dans le produit destiné à être mis sur le marché ainsi qu'une évaluation de ces impuretés;

— une évaluation des études de bioéquivalence ou une justification du fait que des études n'ont pas été réalisées au titre de la ligne directrice sur «L'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence»;

— une mise à jour de la littérature publiée concernant la substance et la demande présente. L'annotation, à cette fin, d'articles publiés dans des revues avec «comité de lecture par des pairs» peut être acceptée;

— chaque caractéristique invoquée dans le résumé des caractéristiques du produit qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe thérapeutique doit être discutée dans les résumés détaillés non-cliniques/cliniques et démontrée par la littérature publiée et/ou des études supplémentaires;

— s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer les preuves de l'équivalence des propriétés de sécurité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur lorsqu'il invoque la similarité essentielle.

3. DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES EXIGÉES DANS DES SITUATIONS SPÉCIFIQUES

Lorsque la substance active d'un médicament essentiellement similaire contient la même fraction thérapeutique que le produit autorisé d'origine associé à un complexe/dérivé de sels/d'esters, il y lieu de démontrer la preuve qu'il n'y pas de changement dans la pharmacocinétique de la fraction, dans la pharmacodynamie et/ou dans la toxicité qui pourrait modifier le profil sécurité/efficacité. Si tel n'était pas le cas, cette association est à considérer comme une nouvelle substance active.

Lorsqu'un médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou présenté sous une forme pharmaceutique différente ou qu'il doit être administré par des voies différentes ou avec un dosage différent ou avec une posologie différente, il y lieu de fournir les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques appropriés et/ou des essais cliniques.

4. MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES SIMILAIRES

Les dispositions de l'article 10, paragraphe 1, point a), point iii) peuvent ne pas suffire dans le cas des médicaments biologiques. Si l'information exigée dans le cas des produits essentiellement similaires (génériques) ne permet pas de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques, des données supplémentaires, en particulier le profil toxicologique et clinique doivent être fournies.

Lorsqu'un médicament biologique tel que défini dans la partie I, paragraphe 3.2 de la présente annexe qui se réfère au médicament d'origine ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de la part d'un demandeur indépendant après l'expiration de la période de protection des données, la démarche suivante s'applique.

— L'information à fournir ne se limite pas aux modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité. Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres données non-cliniques et cliniques appropriées) sont déterminés au cas par cas.

— En raison de la diversité des médicaments biologiques, l'autorité compétente définit la nécessité d'études identifiées prévues dans les modules 4 et 5 en prenant en compte la caractéristique spécifique de chaque médicament pris séparément.

Les principes généraux à appliquer sont traités dans une ligne directrice prenant en compte les caractéristiques du médicament biologique concerné publiée par l'Agence. Au cas où le médicament autorisé à l'origine a plus d'une indication, l'efficacité et la sécurité du médicament revendiquées comme étant similaires doivent être justifiées ou, au

▼M2

besoin, démontrées séparément pour chacune des indications revendiquées.

5. ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES FIXES

Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point b) concernent de nouveaux médicaments composés d'au moins deux substances actives qui n'ont pas été autorisées auparavant comme association médicamenteuse fixe.

Pour ces demandes, un dossier complet (modules 1 à 5) est à fournir pour l'association médicamenteuse fixe. Le cas échéant, il y a lieu de fournir l'information concernant les sites de fabrication et l'évaluation de sécurité des agents adventices. Les informations concernant les substances actives individuelles font partie d'un dossier unique de demande d'autorisation de mise sur le marché.

6. DOCUMENTATION POUR DES DEMANDES D'AUTORISATION DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Lorsque, conformément à l'article 22, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions normales d'emploi car:

— 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,

l'autorisation de mise sur le marché peut alors être accordée sous réserve de certaines obligations spécifiques.

Ces obligations spécifiques peuvent comprendre les suivantes:

— le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par l'autorité compétente, dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque,

— le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier et, pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée,

— la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.

7. DEMANDES MIXTES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

On entend par demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché où le module 4 et/ou 5 consiste en une association de rapports d'études non-cliniques et/ou cliniques limitées réalisées par le demandeur et de références bibliographiques. Tous les autres modules sont conformes à la structure décrite dans la partie I de la présente annexe. L'Autorité compétente accepte le format proposé présenté par le demandeur au cas par cas.

PARTIE III

MÉDICAMENTS PARTICULIERS

La présente partie établit les exigences spécifiques relatives à des médicaments identifiés de par leur nature particulière.

1. MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

1.1. **Médicaments dérivés du plasma**

Pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains et par dérogation aux dispositions du module 3, les exigences visées dans «L'information relative aux matières de départ et aux matières

▼M2

premières» concernant les dossiers, peuvent être remplacées par un Dossier Permanent du Plasma certifié conformément à la présente partie lorsque les matières de départ sont constituées par du sang/plasma humains.

a) Principes

Aux fins de la présente annexe:

— On entend par Dossier Permanent du Plasma une documentation autonome qui est distincte du dossier d'autorisation de mise sur le marché et qui fournit toutes les informations détaillées pertinentes portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière de départ et/ou matière première pour la fabrication de sous-fractions et fractions intermédiaires, composants de l'excipient et de la ou des substances actives faisant partie des médicaments ou des dispositifs médicaux visés dans la directive 2000/70/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 novembre 2000 modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains ([1]).

— Chaque centre ou établissement de fractionnement/traitement du plasma humain prépare et met à jour l'ensemble des informations pertinentes détaillées visées dans le Dossier Permanent du Plasma.

— Le Dossier Permanent du Plasma est soumis à l'Agence ou à l'Autorité compétente par le demandeur d'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Lorsque le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est différent du titulaire du Dossier Permanent du Plasma, le Dossier Permanent du Plasma est mis à la disposition du demandeur ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin d'être soumis à l'autorité compétente. Dans tous les cas, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché assume la responsabilité du médicament.

— L'autorité compétente qui procède à l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché attend que l'Agence délivre le certificat avant de prendre une décision sur la demande.

— Tout dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contenant un composant dérivé du plasma humain fait référence au Dossier Permanent du Plasma correspondant au plasma utilisé comme matière de départ/première.

b) Contenu

Conformément aux dispositions de l'article 109, modifié par la directive 2002/98/CE, qui vise les exigences pour les donneurs et le contrôle des dons, le Dossier Permanent du Plasma contient des informations sur le plasma utilisé comme matière de départ/première, en particulier:

(1) Origine du plasma

(i) Information sur les centres ou les établissement où la collecte de sang/plasma est effectuée, y compris leur inspection et leur agrément, ainsi que les données épidémiologiques portant sur les maladies infectieuses transmissibles par le sang.

(ii) Information sur les centres ou établissements où le contrôle des dons et des mélanges de plasma est effectué, y compris leur statut à l'égard de l'inspection et de l'agrément.

(iii) Critères de sélection/d'exclusion pour les donneurs de sang/plasma.

(iv) Système en place permettant d'assurer la traçabilité de chaque don depuis l'établissement de collecte de sang/plasma jusqu'aux produits finis et inversement.

(2) Qualité et sécurité du plasma

(i) Conformité avec les monographies de la Pharmacopée européenne.

([1]) JO L 313 du 13.12.2000, p. 22.

▼M2

(ii) Contrôle des dons et mélanges de sang/plasma pour la détection d'agents infectieux, y compris l'information sur les méthodes utilisées pour ces contrôles et, dans le cas des mélanges de plasma, données de validation des tests utilisés.

(iii) Caractéristiques techniques des poches pour la collecte de sang et de plasma, y compris l'information sur les solutions d'anticoagulants utilisées.

(iv) Conditions de conservation et de transport du plasma.

(v) Procédures pour le retrait et/ou la période de quarantaine éventuelle des lots de plasma.

(vi) Caractérisation du mélange de plasma.

(3) Système en place entre le fabricant du médicament dérivé du plasma et/ou l'opérateur procédant au fractionnement/traitement du plasma d'une part, et les centres ou établissements de collecte et de contrôle du sang/plasma d'autre part, qui définit les conditions de leur interaction et les spécifications convenues.

En outre, le Dossier Permanent du Plasma dresse la liste des médicaments pour lesquels ce Dossier Permanent du Plasma est valide, que les médicaments aient obtenu ou soient en voie d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, y compris les médicaments visés à l'article 2 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

c) Évaluation et certification

— Pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché soumet un dossier complet à l'autorité compétente, auquel est joint un Dossier Permanent du Plasma séparé lorsqu'il n'en existe pas déjà un.

— Le Dossier Permanent du Plasma fait l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité du Dossier Permanent du Plasma à la législation communautaire, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Le certificat délivré s'applique dans toute la Communauté.

— Le Dossier Permanent du Plasma est mis à jour et certifié à nouveau annuellement.

— Les changements introduits ultérieurement dans les termes d'un Dossier Permanent du Plasma doivent respecter la procédure d'évaluation établie par le règlement (CE) nº 542/95 [1] de la Commission concernant l'examen des modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments relevant du champ d'application du règlement (CEE) nº 2309/93 du 22 juillet 1993 du Conseil établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments [2]. Les conditions d'évaluation de ces modifications sont établies par le règlement (CE) nº 1085/2003 de la Commission.

— Dans une seconde étape par rapport aux dispositions des premier, deuxième, troisième et quatrième tirets, l'autorité compétente qui accordera ou a accordé l'autorisation de mise sur le marché prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent du Plasma sur le(s) médicament(s) concerné(s).

— Par dérogation aux dispositions du deuxième tiret du présent point (évaluation et certification), lorsqu'un Dossier Permanent du Plasma correspond uniquement à des médicaments dérivés du sang/plasma dont l'autorisation de mise sur le marché est limitée à un seul État membre, l'évaluation scientifique et technique dudit

[1] JO L 55 du 8.2.2003, p. 30.
[2] JO L 214 du 24.8.1993, p. 1.

▼M2

Dossier Permanent du Plasma est réalisée par l'autorité compétente nationale de cet État membre.

1.2. **Vaccins**

Pour les vaccins à usage humain et par dérogation aux dispositions du module 3 portant sur «les substances actives», les exigences suivantes s'appliquent lorsqu'elles sont fondées sur l'utilisation d'un système de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant.

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin autre que le vaccin dirigé contre la grippe doit comporter un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour tout antigène vaccinant qui est une substance active de ce vaccin.

a) Principes

Aux fins de la présente annexe:

— On entend par Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant une partie autonome du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin, qui contient toute l'information pertinente de nature biologique, pharmaceutique et chimique concernant chacune des substances actives composant ce médicament. La partie autonome peut être commune à un ou plusieurs vaccins monovalents et/ou combinés présenté(s) par le même demandeur ou titulaire d'autorisation de mise sur le marché.

— Un vaccin peut contenir un ou plusieurs antigènes vaccinants distincts. Il y a autant de substances actives que d'antigènes vaccinants présents dans un vaccin.

— Un vaccin combiné contient au moins deux antigènes vaccinants distincts, destinés à prévenir une ou plusieurs maladies infectieuses.

— Un vaccin monovalent est un vaccin qui contient un antigène vaccinant destiné à prévenir une seule maladie infectieuse.

b) Contenu

Le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant contient les informations suivantes extraites de la partie pertinente (Substance active) du module 3 concernant les «données de qualité» définies dans la partie I de la présente annexe:

Substance active

1. Information générale, concernant notamment le respect de la ou des monographies pertinentes de la Pharmacopée européenne.

2. Information sur la fabrication de la substance active: cette rubrique doit couvrir le procédé de fabrication, l'information sur les matières de départ et premières, les mesures spécifiques sur les EST et les agents adventices, l'évaluation de sécurité et les installations et les équipements.

3. Caractérisation de la substance active

4. Contrôle de qualité de la substance active

5. Normes ou substances de référence

6. Système de fermeture du conditionnement de la substance active

7. Stabilité de la substance active.

c) Évaluation et certification

— Pour les vaccins nouveaux, le demandeur soumet à l'autorité compétente un dossier de demande de mise sur le marché complet comprenant tous les Dossiers Permanents de l'Antigène Vaccinant correspondant à chaque antigène vaccinant composant le vaccin nouveau lorsqu'il n'existe pas déjà de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. L'Agence procède à une évaluation technique et scientifique de chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité à la législation européenne pour chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Ce certificat s'applique dans toute la Communauté.

▼M2

— Les dispositions du premier tiret s'appliquent aussi à tout vaccin qui consiste en une association nouvelle d'antigènes vaccinants, indépendamment du fait qu'un ou plusieurs de ces antigènes vaccinants entrent ou non dans la composition de vaccins déjà autorisés dans la Communauté.

— Les changements dans le contenu d'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour un vaccin autorisé dans la Communauté font l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence conformément à la procédure établie dans le règlement (CE) nº 1085/2003 de la Commission. En cas d'évaluation positive, l'Agence délivre un certificat de conformité à la législation communautaire pour le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Le certificat délivré s'applique dans toute la Communauté.

— Par dérogation aux dispositions des premier, second et troisième tirets du présent point (évaluation et certification), lorsqu'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant correspond uniquement à un vaccin qui fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché qui n'a pas été/ne sera pas délivrée conformément à une procédure communautaire et, à condition que le vaccin autorisé comporte des antigènes vaccinants qui n'ont pas été évalués par le biais d'une procédure communautaire, l'évaluation scientifique et technique du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant précité et de ses modifications ultérieures est alors réalisée par l'autorité compétente nationale qui a accordé l'autorisation de mise sur le marché.

— Dans un deuxième temps par rapport aux dispositions des premier, deuxième et troisième tirets, l'autorité compétente qui accordera ou a accordé l'autorisation de mise sur le marché prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant sur le(s) médicament(s) concerné(s).

2. RADIOPHARMACEUTIQUES ET PRÉCURSEURS

2.1. **Radiopharmaceutiques**

Aux fins du présent chapitre, les demandes fondées sur l'article 6, paragraphe 2 et sur l'article 9 fournissent un dossier complet où figurent les détails spécifiques suivants:

Module 3

a) Dans le contexte d'une trousse pour le marquage au moyen d'un radionucléide après livraison par le fabricant, la substance active est considérée comme la substance de la formulation qui est destinée à porter ou lier le radionucléide. La description de la méthode de fabrication de la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique comprend les détails de la fabrication de la trousse et des détails de la transformation finale recommandée pour produire le médicament radioactif. Les spécifications nécessaires du radionucléide sont décrites conformément, le cas échéant, à la monographie générale ou aux monographies spécifiques de la Pharmacopée européenne. En outre, tous les composés nécessaires pour le marquage au moyen d'un radionucléide sont décrits. La structure de la substance active est aussi décrite.

   Pour les radionucléides, les réactions nucléaires dès leur formation sont discutées.

   Dans un générateur, les radionucléides pères et fils sont considérés comme des substances actives.

b) Les détails de la nature du radionucléide, de l'isotope, les impuretés probables, l'entraîneur, l'activité totale et l'activité spécifique doivent être indiqués.

c) Les matières premières comprennent le matières constituant la cible d'irradiation.

d) Les considérations sur la pureté chimique/radiochimique et leurs relations à la biodistribution sont indiquées.

e) La pureté radionucléique et radiochimique et l'activité spécifique sont précisées.

▼M2

f) Pour les générateurs, les renseignements concernant les essais pour les radionucléides père et fils sont exigés. Pour les éluats de générateurs, les essais sur les radionucléides père et sur les autres composants du générateur sont fournis.

g) La teneur en substances actives doit s'exprimer obligatoirement en terme de masse et s'applique seulement aux médicaments radiopharmaceutiques Pour les radionucléides, l'activité est exprimée en becquerels à une date donnée et, si nécessaire, à une heure donnée avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué.

h) Pour la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique, les spécifications du produit fini comprennent des essais pour vérifier la qualité du radiomarquage. Des contrôles appropriés de la pureté radiochimique et radionucléidique du composé radiomarqué sont inclus. Tous les composés nécessaires pour le radiomarquage sont identifiés et testés.

i) La stabilité doit être établie pour les générateurs de radionucléides, la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique et les produits marqués. En cas de présentations en flacons multidoses la stabilité au cours de leur utilisation doit être documentée.

Module 4

Il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation. Pour le diagnostic, il s'agit d'une conséquence de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques; en thérapie, il s'agit de l'effet recherché. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments radiopharmaceutiques doit donc tenir compte des exigences pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des organes et tissus aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et reconnu au plan international pour une voie d'administration donnée.

Module 5

Les résultats des essais cliniques sont fournis lorsqu'ils sont applicables et justifiés dans les résumés détaillés cliniques.

2.2. **Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage**

Dans le cas spécifique d'un précurseur radiopharmaceutique destiné uniquement à des fins de radiomarquage, l'objectif primaire consiste à présenter l'information qui traiterait des conséquences possibles d'une faible efficacité de radiomarquage ou une dissociation de la substance radiomarquée, à savoir des questions ayant trait aux effets produits chez le patient par un radionucléide libre. En outre, il est également nécessaire de présenter les informations pertinentes ayant trait aux risques professionnels, à savoir l'exposition du personnel hospitalier et de l'environnement aux radiations.

En particulier, l'information suivante, lorsqu'elle s'applique, est fournie:

Module 3

Les dispositions du module 3 s'appliquent à l'enregistrement de précurseurs radiopharmaceutiques définis plus haut (points a) à i)), le cas échéant.

Module 4

Concernant la toxicité par administration unique et par administration réitérée, les résultats des études réalisées conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire établies par les directives 87/18/CEE et 88/320/CEE du Conseil sont fournies, sauf lorsque le fait de ne pas les fournir est justifié.

Les études de mutagénicité sur le radionucléide ne sont pas considérées comme nécessaires dans ce cas particulier.

L'information relative à la toxicité chimique du nucléide «froid» et sa biodistribution est présentée.

▼M2

Module 5

Les informations cliniques dégagées des études cliniques sur le précurseur lui-même ne sont pas considérées comme pertinentes dans le cas spécifique d'un précurseur radiopharmaceutique destiné uniquement à des fins de radiomarquage.

Toutefois, les informations démontrant l'utilité clinique du précurseur radiopharmaceutique lorsqu'il est attaché aux molécules porteuses pertinentes sont présentées.

3. MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES

La présente section définit les dispositions spécifiques concernant l'application des modules 3 et 4 aux médicaments homéopathiques définis à l'article 1er, paragraphe 5.

Module 3

Les dispositions du module 3 s'appliquent aux documents soumis conformément à l'article 15 pour l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques visées à l'article 14, paragraphe 1 et aux documents pour l'autorisation des médicaments homéopathiques visés à l'article 16, paragraphe 1 avec les modifications suivantes.

a) Terminologie

Le nom latin de la souche homéopathique décrite dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit correspondre au titre latin de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'une pharmacopée officielle d'un État membre. Le cas échéant, le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque État membre sont à fournir.

b) Contrôle des matières de départ

Les renseignements et les documents concernant les matières de départ, c'est-à-dire toutes les matières utilisées y compris les matières premières et les matières intermédiaires jusqu'à la dilution finale qui doit être incorporée dans le produit fini, accompagnant la demande sont complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières de départ et à toutes les matières premières ainsi qu'aux étapes intermédiaires du processus de fabrication jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit fini. Si possible, un dosage est requis si des composants toxiques sont présents et si la qualité ne peut être contrôlée sur la dilution finale à incorporer en raison du degré élevé de dilution. Chaque étape du processus de fabrication depuis les matières de départ jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le médicament fini doit être décrite de façon complète.

Dans le cas où des dilutions interviennent, ces étapes de dilution doivent être réalisées conformément aux méthodes de fabrication homéopathiques décrites dans la monographie de la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans une pharmacopée officielle d'un État membre.

c) Essais de contrôle sur le produit fini

Les exigences générales de qualité doivent s'appliquer aux produits finis homéopathiques, toute exception devant être dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants présentant un risque toxique, devront être réalisés. S'il peut être justifié qu'une identification et/ou un dosage de tous les composants présentant un risque toxique ne sont pas possibles, par exemple en raison de leur dilution dans le produit fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

d) Essais de stabilité

La stabilité du produit fini doit être démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions/triturations obtenues à partir de ces souches. Si aucune identification ou aucun dosage de la substance active n'est

▼M2

possible en raison du degré de dilution, les données de stabilité de la forme pharmaceutique peuvent être prises en compte.

Module 4

Les dispositions du module 4 s'appliquent à l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques visés à l'article 14, paragraphe 1, avec les spécifications suivantes.

Toute information manquante doit être justifiée et il y a lieu de justifier, par exemple, pourquoi la démonstration d'un niveau acceptable de sécurité peut être soutenue même en l'absence de certaines études.

4. MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

Les demandes concernant des médicaments à base de plantes présentent un dossier complet dans lequel sont inclus les renseignements spécifiques suivants.

Module 3

Les dispositions du module 3, notamment le respect d'une ou de plusieurs monographies de la Pharmacopée européenne, s'appliquent à l'autorisation de médicaments à base de plantes. L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande est pris en compte.

Les aspects spécifiques aux médicaments à base de plantes suivants sont à examiner:

(1) Substances végétales et préparations à base de plantes

Aux fins de la présente annexe, les termes «substances végétales et préparations à base de plante» sont considérées comme équivalents aux termes «drogues végétales et préparations à base de drogues végétales» définis dans la Pharmacopée européenne.

Pour ce qui concerne la nomenclature de la substance végétale, la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (lorsqu'il s'applique), les parties des plantes, la définition de la préparation à base de plantes, les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

Pour ce qui concerne la nomenclature de la préparation à base de plantes, la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (lorsqu'il s'applique), les parties des plantes, la définition de la préparation à base de plantes, le ratio substance à base de plantes/préparation à base de plante, le(s) solvant(s) d'extraction, les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

Pour documenter la section de la structure pour la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes lorsqu'elle s'applique, la forme physique, la description des composants ayant une activité thérapeutique connue ou des marqueurs (formule moléculaire, masse moléculaire relative, formule structurelle, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire, et la masse moléculaire relative) ainsi que les autres constituants sont à fournir.

Pour documenter la section sur le fabricant de la substance végétale, le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fournisseur, y compris des contractants, et chaque site ou installation proposés pour intervenir dans la production/collecte et des essais de la préparation à base de plantes sont indiqués, le cas échéant.

Pour documenter la section sur le fabricant de la préparation à base de plantes, le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris des contractants et, chaque site de fabrication proposé ou installation concernée dans la fabrication et les essais de la préparation à base de plante, sont à fournir, le cas échéant.

Concernant la description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé pour la substance végétale, des informations pour décrire de façon adéquate la production de plantes et la collecte de plantes, y compris l'origine géographique de la plante médicinale et les conditions de culture, de récolte, de séchage et de stockage sont à fournir.

▼M2

Concernant la description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé pour la préparation à base de plantes, des informations pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication de la préparation à base de plantes, y compris la description du traitement, des solvants et des réactifs, les étapes de purification et la normalisation sont à fournir.

Concernant le développement du procédé de fabrication, un bref résumé décrivant le développement de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes lorsqu'il s'applique est à fournir, en prenant en considération la voie d'administration et l'utilisation proposées. Les résultats comparant la composition phytochimique de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas fournie dans les données bibliographiques et la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes selon le cas contenues comme substances actives dans le médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande sont à discuter, le cas échéant.

Concernant la description de la structure et d'autres caractéristiques de la substance végétale, des informations sur la caractérisation botanique, macroscopique, microscopique, phytochimique, et l'activité biologique si nécessaire sont à fournir.

Concernant la description de la structure et d'autres caractéristiques de la préparation à base de plantes, des informations sur la caractérisation phytochimique et physicochimique, et l'activité biologique si nécessaire, sont à fournir.

Les spécifications de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas sont à fournir.

Les procédures analytiques utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas sont à fournir.

Concernant la validation des procédures analytiques, une information de la validation analytique, y compris des données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Concernant les analyses de lots, une description des lots et des résultats des analyses de lots pour la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes selon le cas, y compris des analyses de substances inscrites à la Pharmacopée est à fournir.

Une justification des spécifications de la substance végétales et de la préparation à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Une information des normes de référence ou des matières de référence utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Lorsque la substance végétale ou la préparation à base de plantes fait l'objet d'une monographie, le demandeur peut demander un certificat de conformité qui a été accordé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

(2) Médicaments à base de plantes

Concernant le développement de la formulation, il y a lieu de fournir un bref résumé décrivant le développement du médicament à base de plantes, en prenant en considération la voie d'administration et l'utilisation proposées. Les résultats comparant la composition phytochimique des produits utilisés, fournie dans les données bibliographiques et le médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande sont à discuter, le cas échéant.

5. MÉDICAMENTS ORPHELINS

— Dans le cas d'un médicament orphelin au sens du règlement (CE) n° 141/2000 les dispositions générales de la partie II.6 (circonstances exceptionnelles) peuvent s'appliquer. Le demandeur justifie alors dans les résumés non-cliniques et cliniques les raisons pour lesquelles il n'est pas possible de fournir l'information complète et il fournit un justification du bilan risque/bénéfice pour le médicament orphelin concerné.

▼M2

— Quand un demandeur d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament orphelin invoque les dispositions de l'article 10, paragraphe 1, point a), point ii) et de la partie II, point 1 de la présente annexe (usage médical bien établi), l'utilisation systématique et documentée de la substance concernée peut se référer — à titre dérogatoire — à l'utilisation de cette substance conformément aux dispositions de l'article 5 de la présente directive.

PARTIE IV

MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

Les médicaments de thérapie innovante se fondent sur des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées et qui sont utilisées comme substances actives ou parties de substances actives.

Pour ces médicaments, la présentation du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché satisfait aux exigences de format décrites dans la partie I de la présente annexe.

Les modules 1 à 5 s'appliquent. Pour la dissémination volontaire dans l'environnement des organismes génétiquement modifiés (OGM), une attention particulière est accordée à la persistance de ces organismes génétiquement modifiés chez l'hôte receveur et à la réplication et/ou à la modification éventuelles des OGM. L'information concernant le risque pour l'environnement devrait figurer dans l'annexe du module 1.

1. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE GÉNIQUE (HUMAINS ET XÉNOGÉNIQUES)

Aux fins de la présente annexe, on entend par médicament de thérapie génique tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert, *in vivo* ou *ex vivo*, d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique (à savoir un morceau d'acide nucléique), vers des cellules humaines/animales et son expression consécutive *in vivo*. Le transfert de gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé vecteur, qui peut être d'origine virale ou non-virale. Ce vecteur peut aussi être inclus dans une cellule humaine ou animale.

1.1. **Diversité des médicaments de thérapie génique**

a) Médicaments de thérapie génique utilisant des cellules allogéniques ou xénogéniques

Le vecteur est prêt à l'emploi et stocké, avant son transfert, dans des cellules-hôtes.

Les cellules ont été obtenues, au préalable, et peuvent être manipulées pour obtenir une banque de cellules (banque de collection ou banque établie à partir de cellules primaires) avec une viabilité limitée.

Les cellules génétiquement modifiées par le vecteur constituent une substance active.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini. Par essence, un tel médicament est destiné à être administré à un certain nombre de patients.

b) Médicaments de thérapie génique utilisant des cellules humaines autologues

La substance active est un lot de vecteur prêt à l'emploi, stocké avant son transfert dans les cellules autologues.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini.

Ces produits sont préparés à partir de cellules obtenues chez un patient donné. Les cellules sont ensuite génétiquement modifiées en utilisant un vecteur prêt à l'emploi contenant les gènes d'intérêt qui a été préparé à l'avance et qui constitue la substance active. La préparation est ré-injectée au patient et est, par définition, destinée à un seul patient. L'ensemble du procédé de fabrication, depuis la collecte des cellules chez le patient jusqu'à la ré-injection chez ce patient, est considéré comme constituant une seule intervention.

▼M2

c) Administration de vecteurs prêts à l'emploi contenant du matériel génétique (prophylactique, diagnostique ou thérapeutique)

La substance active est un lot de vecteur prêt à l'emploi.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini. Ce type de médicament est destiné à être administré à plusieurs patients.

Le transfert de matériel génétique peut être réalisé par injection directe du vecteur prêt à l'emploi aux receveurs.

1.2. **Exigences spécifiques concernant le module 3**

Les médicaments de thérapie génique consistent en:

— l'acide nucléique nu,

— l'acide nucléique complexé ou des vecteurs non-viraux,

— des vecteurs viraux,

— des cellules génétiquement modifiées.

Comme pour tout autre médicament, on peut identifier les trois principaux éléments du procédé de fabrication, à savoir:

— matières de départ: matières à partir desquelles la substance active est fabriquée tel qu'un gène d'intérêt, des plasmides d'expression, des banques de cellules, et des stocks de virus ou de vecteurs non-viraux;

— substance active: vecteur recombinant, virus, plasmides nus ou complexés, cellules produisant des virus, cellules génétiquement modifiées *in vitro*;

— produit fini: substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'utilisation médicale souhaitée. Selon le type de médicament de thérapie génique, le mode d'administration et les conditions d'utilisation peuvent nécessiter un traitement *ex vivo* des cellules du patient (voir 1.1.b).

Une attention particulière est accordée aux points suivants:

a) Des informations son fournies concernant les caractéristiques pertinentes du médicament de thérapie génique y compris son expression dans la population cellulaire visée. Des informations concernant l'origine, la construction, la caractérisation et la vérification de la séquence codante du gène y compris son intégrité et sa stabilité sont fournies. En plus du gène d'intérêt, la séquence complète des autres gènes, les éléments régulateurs et la construction principale du vecteur sont fournis.

b) Des informations concernant la caractérisation du vecteur utilisé pour transférer et administrer le gène sont fournies. Celles-ci doivent inclure sa caractérisation physico-chimique et /ou sa caractérisation biologique/immunologique.

Pour les médicaments qui utilisent un micro-organisme comme des bactéries ou des virus pour faciliter le transfert des gènes (transfert biologique des gènes, des données sur la pathogénèse de la souche parentale et sur son tropisme pour des types de tissus et cellules spécifiques ainsi que la dépendance de l'interaction sur le cycle cellulaire sont fournies.

Pour les médicaments qui utilisent des moyens non biologiques pour faciliter le transfert des gènes, les propriétés physicochimiques des constituants individuellement et en association sont indiquées.

c) Les principes d'établissement des banques de cellules des lots de semences ainsi que leur caractérisation s'appliquent aux médicaments utilisant un transfert de gènes le cas échéant.

d) L'origine des cellules accueillant le vecteur recombinant est indiquée.

Les caractéristiques de l'origine humaine, comme l'âge, le sexe, les résultats des essais microbiologiques et viraux, les critères d'exclusion et le pays d'origine sont documentées.

▼M2

Pour les cellules d'origine animale, une information détaillée relative aux points suivants est fournie:

— origine des animaux,

— élevage et soins des animaux,

— animaux transgéniques (obtention, caractérisation des cellules transgéniques, nature du gène inséré),

— mesures pour prévenir et suivre les infections chez les animaux sources/donneurs,

— dépistage d'agents infectieux,

— locaux,

— contrôle des matières de départ et des matières premières.

La description des modalités de prélèvement des cellules, notamment le lieu, le type de tissu, le mode opératoire, le transport, le stockage et la traçabilité, ainsi que les contrôles effectués au cours de la collecte sont documentés.

e) L'évaluation de la sécurité virale et la traçabilité des produits, depuis le donneur jusqu'au produit fini, sont une composante essentielle de la documentation à fournir. Par exemple, la présence de virus aptes à la réplication dans des stocks de vecteurs viraux inaptes à la réplication doit être exclue.

2. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE (HUMAINS ET XÉNOGÉNIQUES)

Aux fins de la présente annexe, on entend par médicaments de thérapie cellulaire somatique les cellules vivantes somatiques autologues (émanant du patient lui-même), allogéniques (provenant d'un autre être humain) ou xénogéniques (provenant d'animaux) utilisées chez l'homme, dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques. Cette manipulation inclut l'expansion ou l'activation de populations cellulaires autologues *ex vivo* (par exemple l'immunothérapie adoptive), l'utilisation de cellules allogéniques et xénogéniques associées à des dispositifs médicaux utilisés *ex vivo* ou *in vivo* (micro-capsules, matrices complexes, biodégradables ou non).

Exigences spécifiques pour les médicaments de thérapie cellulaire concernant le module 3

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique consistent en des:

— cellules manipulées afin de modifier leurs propriétés immunologiques, métaboliques ou d'autres propriétés fonctionnelles du point de vue qualitatif ou quantitatif;

— cellules triées, sélectionnées et manipulées qui subissent ultérieurement un procédé de préparation pour obtenir le produit fini;

— cellules manipulées et associées à des constituants non cellulaires (par exemple, des matrices biologiques ou inertes, ou des dispositifs médicaux) et exerçant l'action principale revendiquée pour le produit fini;

— dérivés de cellules autologues exprimés *in vitro*, dans des conditions de culture spécifiques ,

— cellules, génétiquement modifiées ou manipulées par une autre façon, pour exprimer des propriétés fonctionnelles homologues ou non homologues antérieurement inexprimées.

L'ensemble du procédé de fabrication, depuis la collecte des cellules chez le patient (situation autologue) jusqu'à la ré-injection chez ce patient, est considéré comme constituant une seule intervention.

Comme pour tout autre médicament, on peut identifier les trois éléments du procédé de fabrication:

▼M2

— matières de départ: matières à partir desquelles la substance active est fabriquée, c'est-à-dire des organes, des tissus, des liquides biologiques ou des cellules;

— substance active: cellules manipulées, lysats de cellules, cellules proliférantes et cellules utilisées en association avec des matrices inertes et des dispositifs médicaux;

— produits finis: substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'utilisation médicale souhaitée.

a) Informations générales sur la ou les substances actives

Les substances actives des médicaments de thérapie cellulaire consistent en des cellules qui, à la suite d'un traitement *in vitro*, présentent des propriétés prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques différentes des propriétés biologiques et physiologiques d'origine.

La présente section décrit le type de cellules et de cultures concernées. Les tissus, organes ou liquides biologiques dont les cellules sont dérivées ainsi que la nature autologue, allogénique ou xénogénique du don et son origine géographique sont documentés. La collecte des cellules, leur échantillonnage et leur stockage avant manipulation sont exposés en détail. Pour les cellules allogéniques, une attention particulière est accordée à la toute première étape du procédé, qui couvre la sélection des donneurs. Le type de manipulation réalisée et la fonction physiologique des cellules qui sont utilisées comme substance actives sont indiquées.

b) Information relative aux matières de départ de la ou des substances actives

1. Cellules somatiques humaines

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique humains sont produits à partir d'un nombre défini (pool) de cellules viables qui sont dérivées d'un procédé de fabrication débutant, soit au niveau des organes ou tissus prélevés chez un être humain, soit au niveau d'un système de banque cellulaire bien défini où le pool de cellules est constitué de lignées cellulaires continues. Aux fins du présent chapitre, on entend par substance active le pool de semences de cellules humaines et, par produit fini le pool de semences de cellules humaines formulées pour l'utilisation médicale revendiquée.

Les matières de départ et chaque étape du procédé de fabrication sont documentées de façon détaillée, notamment les aspects liés à la sécurité virale.

(1) Organes, tissus, liquides biologiques et cellules d'origine humaine

Les caractéristiques de l'origine humaine comme l'âge, le sexe, le statut microbiologique, les critères d'exclusion et le pays d'origine sont documentées.

La description des modalités de prélèvement, notamment le lieu, le type de prélèvement, le mode opératoire, la mise en pool, le transport, le stockage et la traçabilité ainsi que les contrôles réalisés sur le prélèvement, est documentée.

(2) Systèmes de banque cellulaire

Les exigences pertinentes décrites dans la partie I s'appliquent à la préparation et au contrôle de la qualité des systèmes de banque cellulaire. Cela peut concerner essentiellement les cellules allogéniques ou xénogéniques.

(3) Matières ancillaires ou dispositifs médicaux ancillaires

Des informations sur l'utilisation de toutes les matières premières (par exemple, cytokines, facteurs de croissance, milieux de culture) ou d'éventuels produits ancillaires et dispositifs médicaux tels que dispositifs de triage des cellules, polymères biocompatibles, matrices, fibres, billes, en termes de biocompatibilité, de fonctionnalité et au regard du risque d'agents infectieux, doivent être fournies.

▼M2

2. Cellules somatiques animales (xénogéniques)

Des informations détaillées relatives aux points suivants sont fournies:

— origine des animaux,

— élevage et soins des animaux,

— animaux génétiquement modifiés (obtention, caractérisation des cellules transgéniques, nature du gène inséré ou excisé),

— mesures pour prévenir et surveiller les infections chez les animaux sources/donneurs,

— dépistage d'agents infectieux, notamment de micro-organismes transmis verticalement (y compris rétrovirus endogènes),

— locaux,

— systèmes de banque cellulaire,

— contrôle des matières de départ et des matières premières.

a) Informations sur le procédé de fabrication de la ou des substances actives et du produit fini

Les différentes étapes du procédé de fabrication, telles que la dissociation organes/tissus, la sélection de la population cellulaire d'intérêt, la culture de cellules *in vitro*, la transformation des cellules par des agents physicochimiques ou par transfert de gènes, sont documentées.

b) Caractérisation de la ou des substances actives

Toutes les informations pertinentes portant sur la caractérisation de la population de cellules d'intérêt, en termes d'identité (espèce d'origine, profil cytogénétique, analyse morphologique), de pureté (agents microbiens adventices et contaminants cellulaires), d'activité (activité biologique définie) et de conformité des études chromosomiques et des essais (de tumorigénicité pour l'utilisation médicale revendiquée, sont fournies.

c) Développement pharmaceutique du produit fini

En plus du mode d'administration utilisé (perfusion intraveineuse, injection *in situ*, chirurgie de transplantation), des informations sont également fournies sur l'utilisation de dispositifs médicaux ancillaires éventuels (matrice, polymère biocompatible, fibres, billes) en terme de biocompatibilité et de durabilité.

d) Traçabilité

Un logigramme détaillé garantissant la traçabilité des produits depuis le donneur jusqu'au produit fini est fourni.

3. EXIGENCES SPÉCIFIQUES POUR LES MÉDICAMENTS (HUMAINS ET XÉNOGÉNIQUES) DE THÉRAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE ET DE THÉRAPIE GÉNIQUE CONCERNANT LES MODULES 4 ET 5

3.1. **Module 4**

Pour les médicaments de thérapie génique et cellulaire somatique, il est admis que les exigences classiques définies dans le module 4 pour les essais non-cliniques de médicaments peuvent ne pas être toujours appropriées en raison de propriétés biologiques et structurelles spécifiques et diverses liées aux produits en question, y compris un niveau élevé de spécificité d'espèce, de spécificité de sujet, de barrières immunologiques et de différences dans les réponses pléïotropes.

La logique sous-tendant le développement non-clinique et les critères utilisés pour choisir les espèces et modèles pertinents sont correctement illustrés dans le module 2.

Il peut être nécessaire d'identifier ou de mettre au point de nouveaux modèles animaux pour contribuer à l'extrapolation de résultats spécifiques portant sur les critères indicatifs de la fonctionnalité et de la toxicité à l'activité *in vivo* des produits chez l'Homme. La justification scientifique de l'utilisation de ces modèles animaux de maladie pour étayer la sécurité et la preuve du concept pour l'efficacité est fournie.

▼M2

3.2. **Module 5**

L'efficacité de ces médicaments doit être démontrée de la façon décrite dans le module 5. Pour certains produits et pour certaines indications thérapeutiques, néanmoins, il peut ne pas être possible de procéder à des essais cliniques traditionnels. Toute déviation des lignes directrices existantes est justifiée dans le module 2.

Le développement clinique de médicaments de thérapie cellulaire possède quelques caractéristiques particulières tenant à la nature complexe et à la durée de vie limitée des substances actives. Il exige des études supplémentaires en raison des questions liées à la viabilité, à la prolifération, à la migration et à la différenciation des cellules (thérapie cellulaire somatique), en raison des situations cliniques particulières d'utilisation de ces produits ou en raison du mode d'action spécifique lié à l'expression génétique (thérapie génique somatique).

Les risques spéciaux associés à ces produits du fait d'une contamination potentielle par des agents infectieux doivent être abordés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments de thérapie innovante. Il convient d'insister plus particulièrement sur les stades précoces de développement, notamment le choix des donneurs dans le cas de médicaments de thérapie cellulaire, et sur la stratégie thérapeutique dans son ensemble, notamment la manipulation et l'administration correcte du produit.

En outre, le module 5 de la demande doit contenir, le cas échéant, des données sur les mesures de surveillance et de contrôle de fonctionnalité et de développement des cellules vivantes chez le receveur, ainsi que les mesures de prévention de transmission d'agents infectieux et de réduction de tout risque potentiel pour la santé publique.

3.2.1. *Études de pharmacologie humaine et d'efficacité*

Les études de pharmacologie humaine doivent fournir des informations sur le mode d'action attendu, sur l'efficacité attendue sur la base des critères de jugement primaires et secondaires justifiés, sur la biodistribution, sur la dose adéquate, sur le rythme d'administration et les modes d'administration ou sur les modalités d'utilisation envisagées pour les études d'efficacité.

Les études pharmacocinétiques classiques peuvent ne pas être pertinentes pour certains produits de thérapie innovante. Des études chez des volontaires sains ne sont pas toujours faisables et la recherche de dose et des paramètres cinétiques sont généralement difficiles à établir dans les essais cliniques. Il est néanmoins nécessaire d'étudier la distribution et le comportement *in vivo* du produit y compris la prolifération des cellules et la fonctionnalité à long terme ainsi que la quantité, la distribution du produit génique et la durée de l'expression génique souhaitée. Des essais appropriés sont utilisés et, au besoin, mis au point pour tracer dans le corps humain les produits cellulaires ou de cellule exprimant le gène d'intérêt et pour surveiller la fonctionnalité des cellules qui ont été administrées ou transfectées.

L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament de thérapie innovante doit inclure la description et l'évaluation précise de la stratégie thérapeutique dans son ensemble, y compris les modes d'administration particuliers, (comme la transfection de cellules *ex vivo*, la manipulation *in vitro*, l'utilisation de techniques interventionnelles), et l'essai des traitements associés éventuels (y compris le traitement immunosuppressif antiviral, cytotoxique).

L'ensemble de la procédure doit être testé dans des essais cliniques et décrites dans l'information sur le produit.

3.2.2. *Sécurité*

Les questions de sécurité résultant de la réaction immunitaire aux médicaments ou aux protéines exprimées, le rejet immunitaire, l'imunosuppression et la défaillance des mécanismes d'immuno-isolation sont pris en considération.

Certains médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique (par exemple de thérapie cellulaire xénogénique et certains médicaments de thérapie génique) peuvent contenir des particules et/ou des agents infectieux aptes à la réplication. Il peut être nécessaire de surveiller chez le patient le développement d'éventuelles infections

▼M2

et/ou leurs séquelles pathologiques au cours des phases pré- et post-autorisation. Cette surveillance doit éventuellement être étendue aux personnes en contact étroit avec le patient, y compris le personnel soignant.

Le risque de contamination par des agents potentiellement transmissibles, ne saurait être totalement éliminé dans l'utilisation de certains médicaments de thérapie cellulaire somatique et certains médicaments de thérapie génique. Le risque peut, néanmoins être minimisé, par des mesures appropriées décrites dans le module 3.

Les mesures incluses dans le procédé de production doivent être complétées par des méthodes de dosages, des processus de contrôle de la qualité et des méthodes de surveillance appropriées qui doivent être décrites dans le module 5.

L'utilisation de certains médicaments de thérapie cellulaire somatique avancée doit éventuellement se limiter, de façon temporaire ou permanente, aux établissements qui ont une expertise documentée et des installations permettant d'assurer un suivi correct des patients. Une démarche comparable peut être pertinente pour certains médicaments de thérapie génique qui sont associés à un risque potentiel d'agents infectieux aptes à la réplication.

Les aspects de surveillance à long terme concernant le développement de complications tardives sont également pris en considération et traités dans le dossier, le cas échéant.

Le cas échéant, le demandeur doit soumettre un plan détaillé de gestion des risques couvrant les données cliniques et biologiques du patient, les données épidémiologiques émergeantes et, le cas échéant, des données obtenues sur des échantillons de tissus provenant du donneur et du receveur conservés en échantillothèque. Un tel système est nécessaire pour garantir la traçabilité du médicament et une réaction rapide en cas d'apparition inexpliquée d'événements indésirables.

4. DÉCLARATION SPÉCIFIQUE CONCERNANT LES MÉDICAMENTS DE XÉNOTRANSPLANTATION

Aux fins de la présente annexe, on entend par xénotransplantation toute procédure qui implique la transplantation, l'implantation, ou la perfusion chez un receveur humain soit de tissus ou d'organes vivants prélevés chez des animaux soit des liquides biologiques, des cellules, des tissus ou des organes humains qui ont subi un contact *ex vivo* avec des cellules, tissus ou organes animaux.

Une attention particulière est accordée aux matières de départ.

À cet égard, des informations détaillées relatives aux points suivants sont fournies conformément à des lignes directrices spécifiques:

— origine des animaux,

— élevage et soins des animaux,

— animaux génétiquement modifiés (obtention, caractérisation de cellules transgéniques, nature du gène inséré ou excisé),

— mesures pour prévenir et suivre les infections chez les animaux sources/donneurs,

— dépistage d'agents infectieux,

— locaux,

— contrôle des matières de départ et des matières premières,

— traçabilité.

▼B

ANNEXE II

PARTIE A

Directives abrogées, avec leurs modifications successives (visées à l'article 128)

Directive 65/65/CEE du Conseil (JO 22 du 9.2.1965, p. 369/65)

Directive 66/454/CEE du Conseil (JO 144 du 5.8.1966, p. 2658/66)

Directive 75/319/CEE du Conseil (JO L 147 du 9.6.1975, p. 13)

Directive 83/570/CEE du Conseil (JO L 332 du 28.11.1983, p. 1)

Directive 87/21/CEE du Conseil (JO L 15 du 17.1.1987, p. 36)

Directive 89/341/CEE du Conseil (JO L 142 du 25.5.1989, p. 11)

Directive 92/27/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 8)

Directive 93/39/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22)

Directive 75/318/CEE du Conseil (JO L 147 du 9.6.1975, p. 1)

Directive 83/570/CEE du Conseil

Directive 87/19/CEE du Conseil (JO L 15 du 17.1.1987, p. 31)

Directive 89/341/CEE du Conseil

Directive 91/507/CEE de la Commission (JO L 270 du 26.9.1991, p. 32)

Directive 93/39/CEE du Conseil

Directive 1999/82/CE de la Commission (JO L 243 du 15.9.1999, p. 7)

Directive 1999/83/CE de la Commission (JO L 243 du 15.9.1999, p. 9)

Directive 75/319/CEE du Conseil

Directive 78/420/CEE du Conseil (JO L 123 du 11.5.1978, p. 26)

Directive 83/570/CEE du Conseil

Directive 89/341/CEE du Conseil

Directive 92/27/CEE du Conseil

Directive 93/39/CEE du Conseil

Directive 2000/38/CE de la Commission (JO L 139 du 10.6.2000, p. 28)

Directive 89/342/CEE du Conseil (JO L 142 du 25.5.1989, p. 14)

Directive 89/343/CEE du Conseil (JO L 142 du 25.5.1989, p. 16)

Directive 89/381/CEE du Conseil (JO L 181 du 28.6.1989, p. 44)

Directive 92/25/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 1)

Directive 92/26/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 5)

Directive 92/27/CEE du Conseil

Directive 92/28/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 13)

Directive 92/73/CEE du Conseil (JO L 297 du 13.10.1992, p. 8)

▼B

PARTIE B

Liste des délais de transposition en droit national (visés à l'article 128)

Directive	Date limite de transposition
Directive 65/65/CEE	31 décembre 1966
Directive 66/454/CEE	—
Directive 75/318/CEE	21 novembre 1976
Directive 75/319/CEE	21 novembre 1976
Directive 78/420/CEE	—
Directive 83/570/CEE	31 octobre 1985
Directive 87/19/CEE	1er juillet 1987
Directive 87/21/CEE	1er juillet 1987 1er janvier 1992 (1)
Directive 89/341/CEE	1er janvier 1992
Directive 89/342/CEE	1er janvier 1992
Directive 89/343/CEE	1er janvier 1992
Directive 89/381/CEE	1er janvier 1992
Directive 91/507/CEE	1er janvier 1992 (2) 1er janvier 1995 (3)
Directive 92/25/CEE	1er janvier 1993
Directive 92/26/CEE	1er janvier 1993
Directive 92/27/CEE	1er janvier 1993
Directive 92/28/CEE	1er janvier 1993
Directive 92/73/CEE	31 décembre 1993
Directive 93/39/CEE	1er janvier 1995 (4) 1er janvier 1998 (5)
Directive 1999/82/CE	1er janvier 2000
Directive 1999/83/CE	1er mars 2000
Directive 2000/38/CE	5 décembre 2001

(1) Date limite de transposition applicable à la Grèce, à l'Espagne et au Portugal.
(2) Excepté la section A, point 3.3, de la deuxième partie de l'annexe.
(3) Date limite de transposition applicable à la section A, point 3.3, de la deuxième partie de l'annexe.
(4) Excepté en ce qui concerne l'article 1er, point 6.
(5) Date limite de transposition applicable à l'article 1er, point 7.

▼B

ANNEXE III

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 1, points 1 à 3	art. 1, points 1 à 3										
art. 1, point 4			annexe	art. 1, par. 1 et 2							
art. 1, point 5											art. 1
art. 1, points 6 à 9					art. 1, par. 2						
art. 1, point 10						art. 1, par. 1					
art. 1, points 11 à 16			art. 29 *ter*, al. 1								
art. 1, points 17 et 18							art. 1, par. 2				
art. 1, point 19								art. 1, par. 2, 2e phrase			
art. 1, points 20 à 26									art. 1, par. 2		
art. 1, point 27			art. 8, al. 1								
art. 1, point 28			art. 10, par. 1								
art. 2	art. 2, par. 1										
art. 3, points 1 et 2	art. 1, points 4 et 5 art. 2, par. 3, tiret 1										
art. 3, points 3 et 4	art. 2, par. 3, tirets 2 et 3										
art. 3, point 5					art. 1, par. 1						
art. 3, point 6						art. 1, par. 2					

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 4, par. 1					art. 1, par. 3						
art. 4, par. 2						art. 1, par. 3					
art. 4, par. 3	art. 3, al. 2										
art. 4, par. 4	art. 6										
art. 5	art. 2, par. 4										
art. 6, par. 1	art. 3, al. 1										
art. 6, par. 2					art. 2, 1re phrase						
art. 7					art. 2, 2e phrase						
art. 8, par. 1 et 2	art. 4, al. 1 et 2										
art. 8, par. 3, a) à e)	art. 4, al. 3, points 1 à 5	art. 1, al. 1									
art. 8, par. 3, f) à i)	art. 4, al. 3, points 6 à 8.1										
art. 8, par. 3, j) à l)	art. 4, al. 3, points 9 à 11										
art. 9					art. 3						
art. 10, par. 1	art. 4, al. 3, point 8.2										
art. 10, par. 2		art. 1, al. 2									
art. 11, points 1 à 5.3	art. 4 *bis*, points 1 à 5.3										
art. 11, point 5.4	art. 4 *bis*, point 5.4			art. 3							

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 11, points 5.5 à 6.4	art. 4 *bis*, points 5.5 à 6.4										
art. 11, point 6.5	art. 4 *bis*, point 6.6										
art. 11, point 7	art. 4 *bis*, point 6.5										
art. 11, points 8 à 9					art. 4						
art. 12, par. 1			art. 1								
art. 12, par. 2 et 3			art. 2								
art. 13											art. 6, par. 1 et 2
art. 14, par. 1 et 2											art. 7, par. 1 et 4
art. 14, par. 3											art. 4, 2e al.
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7 *bis*										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								
art. 21	art. 4 *ter*										
art. 22	art. 10, par. 2										
art. 23	art. 9 *bis*										
art. 24	art. 10, par. 1										
art. 25	art. 9										

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28, par. 1			art. 9, par. 3								
art. 28, par. 2			art. 9, par. 1								
art. 28, par. 3			art. 9, par. 2								
art. 28, par. 4			art. 9, par. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14, par. 1								
art. 34			art. 14, par. 2 à 4								
art. 35			art. 15								
art. 36			art. 15 *bis*								
art. 37			art. 15 *ter*								
art. 38			art. 15 *quater*								
art. 39			art. 14, par. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20, par. 1								
art. 44			art. 20, par. 2								
art. 45			art. 20, par. 3								

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19 *bis*								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51, par. 1 et 2			art. 22, par. 1								
art. 51, par. 3			art. 22, par. 2								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3
art. 54									art. 2, par. 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4, par. 1		
art. 57									art. 5, par. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7, par. 1 et 2		
art. 60									art. 5, par. 1, et art. 9		
art. 61									art. 10, par. 1 à 4		
art. 62									art. 2, par. 2, et art. 7, par. 3		
art. 63, par. 1									art. 4, par. 2		
art. 63, par. 2									art. 8		
art. 63, par. 3									art. 10, par. 5		

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 64									art. 11, par. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6, par. 1						
art. 68											art. 2, par. 2
art. 69											art. 7, par. 2 et 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5, par. 1			
art. 74								art. 5, par. 2			
art. 75								art. 6, par. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4, par. 1				
art. 79							art. 5				
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1, par. 3 et 4	

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3, par. 1 à 6	
art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	
art. 97, par. 1 à 4										art. 12, par. 1 et 2	
art. 97, par. 5										art. 12, par. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6, par. 3
art. 101			art. 29 *sexies*								
art. 102			art. 29 *bis*								
art. 103			art. 29 *quater*								
art. 104			art. 29 *quinquies*								
art. 105			art. 29 *septies*								
art. 106, par. 1			art. 29 *octies*								

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 106, par. 2			art. 29 *ter*, al. 2								
art. 107			art. 29 *nonies*								
art. 108			art. 29 *decies*								
art. 109						art. 3, points 1 à 3					
art. 110						art. 3, point 4					
art. 111, par. 1			art. 26, al. 1 et 2								
art. 111, par. 2				art. 4, par. 1							
art. 111, par. 3			art. 26, al. 3								
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4, par. 2		art. 4, par. 2					
art. 114, par. 1				art. 4, par. 3							
art. 114, par. 2						art. 4, par. 3					
art. 115						art. 4, par. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4, al. 1
art. 120		art. 2 *bis*, al. 1									
art. 121		art. 2 *ter*	art. 37 *bis*								
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4, par. 2		art. 11, par. 2	art. 12, par. 3	
art. 126, al. 1	art. 21										
art. 126, al. 2			art. 32								
art. 127			art. 28 *bis*								
art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
annexe I		annexe									
annexe II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
annexe III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—