COMMISSION
EUROPÉENNE

Bruxelles, le 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

ANNEXES

de la

proposition de DIRECTIVE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

instituant un code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/83/CE et la directive 2009/35/CE

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

ANNEXE I

INFORMATIONS VISÉES DANS LA DEMANDE

1) Nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur et, le cas échéant, du fabricant.

2) Nom du médicament.

3) Composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament comprenant la mention de sa dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation mondiale de la santé quand la DCI du médicament existe, ou la mention de la dénomination chimique.

4) Une évaluation des risques pour l'environnement (ERE) conformément aux exigences énoncées aux articles 22 et 23.

5) Pour les médicaments à usage humain consistant en organismes génétiquement modifiés ou en contenant, une évaluation des risques pour l'environnement identifiant et caractérisant les dangers possibles pour la santé humaine, les animaux et l'environnement. L'évaluation est effectuée conformément aux éléments décrits à l'article 8 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] et aux exigences de l'annexe II de la présente directive, sur la base des principes énoncés à l'annexe II de la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil[1], en tenant compte des spécificités des médicaments.

6) Description du mode de fabrication.

7) Indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables.

8) Posologie, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée présumée de stabilité.

9) 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.

10) Description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant.

11) Une confirmation écrite attestant que le fabricant du médicament a vérifié que le fabricant de la substance active a respecté les principes des bonnes pratiques de fabrication en effectuant des audits, conformément à l'article 160. Cette confirmation écrite mentionne la date de l'audit et inclut une déclaration attestant que les résultats obtenus permettent d'affirmer que la fabrication est conforme aux principes des bonnes pratiques de fabrication.

12) Résultats des:

    a) essais pharmaceutiques (physicochimiques, biologiques ou microbiologiques),

    b) essais non cliniques (toxicologiques et pharmacologiques),

    c) essais cliniques.

[1] Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil – Déclaration de la Commission (JO L 106 du 17.4.2001, p. 1).

13) Le cas échéant, des preuves provenant d'autres sources de données cliniques (études cliniques non interventionnelles, registres).

14) Un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du demandeur et comprenant les éléments suivants:

    a) une preuve établissant que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance,

    b) l'indication des États membres où la personne qualifiée réside et exerce ses activités,

    c) les coordonnées de la personne qualifiée,

    d) une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste qu'il dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités énoncées au chapitre VI,

    e) l'adresse du lieu où le dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné est conservé.

15) Le plan de gestion des risques décrivant le système de gestion des risques que le demandeur mettra en place pour le médicament concerné, accompagné de son résumé.

16) Une déclaration attestant que les essais cliniques effectués en dehors de l'Union européenne répondent aux exigences éthiques du règlement (UE) nº 536/2014.

17) Un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 62, une maquette de l'emballage extérieur comportant les mentions prévues à l'annexe IV et du conditionnement primaire du médicament comportant les mentions prévues à l'article 66 ainsi que la notice conformément à l'article 64.

18) Un document duquel il ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des médicaments.

19) Des copies des documents suivants:

    a) toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour le médicament dans un autre État membre ou dans un pays tiers, un résumé des informations de sécurité comprenant les données qui figurent dans les rapports périodiques actualisés de sécurité, lorsqu'ils sont disponibles, et les notifications d'effets indésirables suspectés, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise en conformité avec la présente directive est à l'examen,

    b) le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en application de l'article 62 ou approuvé par les autorités compétentes de l'État membre en application de l'article 43, ainsi que la notice proposée conformément à l'article 64 ou approuvée par les autorités compétentes de l'État membre conformément à l'article 76,

    c) les détails de toute décision de refus d'une autorisation de mise sur le marché, que ce soit dans l'Union ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision.

20) Une copie de toute désignation du médicament en tant que médicament orphelin au sens de l'article 63 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], accompagnée d'une copie de l'avis correspondant de l'Agence.

21) Lorsqu'elle concerne un médicament antimicrobien, la demande contient également:

a) un plan de gestion des antimicrobiens qui expose en particulier:

i) les informations relatives aux mesures d'atténuation du risque permettant de limiter le développement de résistance aux antimicrobiens liée à l'utilisation, la prescription et l'administration du médicament en cause,

ii) la manière dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché entend surveiller la résistance au médicament antimicrobien et en informer l'autorité compétente;

b) une description des exigences spéciales en matière d'information énoncées à l'article 58;

c) des précisions sur la taille de l'emballage, qui doivent correspondre à la posologie habituelle et à la durée du traitement.

22) Lorsqu'elle concerne l'autorisation de mise sur le marché d'un générateur de radionucléides, la demande satisfait aux exigences énoncées aux articles 6 et 9 et elle contient en outre:

a) 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, et

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

23) Les certificats de bonnes pratiques de fabrication.

ANNEXE II

NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, TOXICOPHARMACOLOGIQUES 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 des risques 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

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. Toxicologie

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. Introduction

2. Définitions

2.1. Médicaments de thérapie génique

2.2. Médicament de thérapie cellulaire somatique

3. Exigences spécifiques concernant le module 3

3.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

3.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

3.2.1. Introduction: produit fini, substance active et matières de départ

3.2.1.1. Médicament de thérapie génique contenant une ou plusieurs séquences d'acide nucléique recombinant ou un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés

3.2.1.2. Médicaments de thérapie génique contenant des cellules génétiquement modifiées

3.2.2. Exigences spécifiques

3.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire

3.3.1. Introduction: produit fini, substance active et matières de départ

3.3.2. Exigences spécifiques

3.3.2.1. Matières de départ

3.3.2.2. Procédé de fabrication

3.3.2.3. Caractérisation et stratégie de contrôle

3.3.2.4. Excipients

3.3.2.5. Étude de développement

3.3.2.6. Matériels de référence

3.4. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs

3.4.1. Médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs tels qu'ils sont visés à l'article 7 du règlement (CE) nº 1394/2007

3.4.2. Médicaments combinés de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) nº 1394/2007

4. Exigences spécifiques concernant le module 4

4.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

4.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

4.2.1. Pharmacologie

4.2.2. Pharmacocinétique

4.2.3. Toxicologie

4.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire

4.3.1. Pharmacologie

4.3.2. Pharmacocinétique

4.3.3. Toxicologie

5. Exigences spécifiques concernant le module 5

5.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

5.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

5.2.1. Études pharmacocinétiques chez l'homme

5.2.2. Études pharmacodynamiques chez l'homme

5.2.3. Études de sécurité

5.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique

5.3.1. Médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies

5.3.2. Biodistribution, persistance et greffe à long terme des composants du médicament de thérapie cellulaire somatique

5.3.3. Études de sécurité

5.4. Exigences spécifiques concernant les produits de l'ingénierie tissulaire

5.4.1. Études pharmacocinétiques

5.4.2. Études pharmacodynamiques

5.4.3. Études de sécurité

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 2 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 ([2]) (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 volume2 B 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.

[2] Conférence internationale d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain.

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 ([3]) 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 toxicopharmacologique 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 ([4]). 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 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 (toxicopharmacologiques) 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 [5]) et 88/320/CEE concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ([6]).

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 du 24 novembre 1986 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.

---

3 JO L 193 du 17.7.1991, p. 30.
4 JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.
5 JO L 15 du 17.1.1987, p. 29.
6 JO L 145 du 11.6.1988, p. 35.

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) nº 1084/2003 ([7]) et (CE) nº 1085/2003 ([8]) 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'origine 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.

---

7 Voir page 1 du présent Journal officiel.
8 Voir page 1 du présent Journal officiel.

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 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.

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 des risques 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. Les risques pour l'environnement liés 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 du 12 mars 2001 relative à la dissémination

volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil ([9]) sont traités.

L'information concernant les risques 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 les risques 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.

9 JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

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 la présente 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).

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

— 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

— Contrôles des étapes critiques et des 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 des procédures analytiques

— Analyses de lots

— 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

— Médicament

— Développement de la formulation

— Surdosages

— Propriétés physicochimiques 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 en cours

— 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

Stabilité

— Résumé et conclusion en matière de stabilité

— Protocole de stabilité post-autorisation et engagement en matière de stabilité

— Données sur 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 scientifique 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. 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 les 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 au point pertinent du module. Ces certificats de conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne sont réputés remplacer les données pertinentes des points correspondants 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 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) Lorsque, en application de l'article 1er, paragraphe 8, deuxième alinéa, ou de l'article 1er, paragraphe 9, deuxième alinéa, du règlement (UE)

2017/745 du Parlement européen et du Conseil ([10]), un produit est régi par la présente directive, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contient, si ces données sont disponibles, les résultats de l'évaluation de la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, contenus dans la déclaration de conformité UE du fabricant ou dans le certificat délivré par un organisme notifié autorisant le fabricant à apposer le marquage CE sur le dispositif médical.

Lorsque le dossier ne contient pas les résultats de l'évaluation de la conformité visés au premier alinéa et que l'évaluation de la conformité du dispositif, s'il est utilisé séparément, requiert l'intervention d'un organisme notifié en vertu du règlement (UE) 2017/745, l'autorité exige du demandeur qu'il fournisse un avis sur la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, émis par un organisme notifié désigné conformément audit règlement pour le type de dispositif en question.

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.

[10] Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) nº 178/2002 et le règlement (CE) nº 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (JO L 117 du 5.5.2017, p. 1).

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 physicochimiobiologiques, 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 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 matières premières sont à énumérer et, leurs qualités et leurs contrôles sont aussi à documenter.

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.

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 sont 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.

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 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.

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 des 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.,

— des 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 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 ([11]) 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 ([12]).

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

[11] JO L 11 du 14.1.1978, p. 18.
[12] JO L 237 du 10.9.1994, p. 13.

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 physicochimiques 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.

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. P r o c é d é d e f a b r i c a t i o n d u p r o d u i t f i n i

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 mêmes 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.

3.2.2.4. C o n t r ô l e d e s e x c i p i e n t s

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 le 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 détaillées. Cette information suit un format obéissant au même ordre que le chapitre consacré aux substances actives du module 3.

L'information sur le ou les excipients nouveaux peut être présentée comme document indépendant suivant le format décrit aux paragraphes précédents. Lorsque le demandeur est différent du fabricant du ou des excipients nouveaux, 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 du ou des excipients nouveaux dans le module 4 du dossier est à fournir.

Des études cliniques sont fournies dans le module 5.

3.2.2.5. C o n t r ô l e d u p r o d u i t f i n i

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.

3.2.2.6. N o r m e s o u s u b s t a n c e s d e r é f é r e n c e

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. C o n d i t i o n n e m e n t e t f e r m e t u r e d u p r o d u i t f i n i

Une description du conditionnement et du ou 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. S t a b i l i t é d u p r o d u i t f i n i

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 le cas échéant.

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

— Autres études

— Toxicité pour la reproduction et le développement

— Fertilité et développement embryonnaire précoce

— Développement embryofœtal

— 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 embryofœtale 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.

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, subit dans l'organisme et comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme (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. *Toxicologie*

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 contenues 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 occasionnés 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 transespèces 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 pour la reproduction et le développement

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 embryofœtale sont effectués sur deux espèces mammifères dont l'une n'est pas un rongeur. Des études périnatales et postnatales sont effectuées dans une 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

    — 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 relatives à 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.

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 toute 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 standard; 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:

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 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 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 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'indicationinvoquée

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; toute autre manière 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 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) 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.

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 précommercialisation et de postcommercialisation 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 a été faite en dépit des différences existantes.

e) L'expérience postcommerciale acquise 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) i) (produits essentiellement similaires), contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe à condition que le demandeur ait 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) 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;

— 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 a lieu d'apporter 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) 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 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.

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 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) P r i n c i p e s

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 ([13]).

— 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.

[13] JO L 313 du 13.12.2000, p. 22.

— 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) C o n t e n u

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 établissements 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.

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 de la Commission ([14]) 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 ([15]). 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 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) P r i n c i p e s

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,

[14] JO L 55 du 11.3.1995, p. 15.
[15] JO L 214 du 24.8.1993, p. 1.

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) C o n t e n u

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. Conditionnement et système de fermeture 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.

— 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, deuxième 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 sont accompagnées d'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 les 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.

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 termes 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.

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

Le présent point 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 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.

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) nº 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 une justification du bilan risque/bénéfice pour le médicament orphelin concerné.

— 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) 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

1. INTRODUCTION

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché relatives aux médicaments de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point a), du règlement (CE) nº 1394/2007, doivent respecter les exigences de format (modules 1, 2, 3, 4 et 5), visées dans la partie I de la présente annexe.

Il convient d'appliquer les exigences techniques relatives aux modules 3, 4 et 5 concernant les médicaments biologiques, telles qu'elles sont exposées dans la partie I de la présente annexe. Les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie innovante visés aux points 3, 4 et 5 de la présente partie montrent comment les exigences de la partie I s'appliquent aux médicaments de thérapie innovante. En outre, le cas échéant et en tenant compte des spécificités des médicaments de thérapie innovante, d'autres exigences ont été définies.

En raison de la nature spécifique des médicaments de thérapie innovante, une approche fondée sur les risques peut être appliquée afin de déterminer la nature des données cliniques, non cliniques et la qualité à inclure dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément aux lignes directrices scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, visées au point 4 de la section «Introduction et principes généraux».

L'analyse de risque peut porter sur l'ensemble du développement. Au nombre des facteurs de risque qui peuvent être étudiés figurent: l'origine des cellules (autologues, allogéniques, xénogéniques), la capacité à proliférer et/ou à se différencier et à induire une réponse immunitaire, le niveau de manipulation cellulaire, la combinaison de cellules avec des molécules bioactives ou des matériaux de structure, la nature des médicaments de thérapie génique, la capacité de réplication des virus ou des micro-organismes utilisés in vivo, la capacité d'intégration des séquences d'acide nucléique ou des gènes dans le génome, la fonctionnalité à long terme, le risque d'oncogénicité et le mode d'administration ou d'utilisation.

Les données cliniques et non cliniques pertinentes ainsi que l'expérience acquise avec d'autres médicaments de thérapie innovante de même type peuvent également être examinées dans le cadre de l'analyse de risque.

Tout écart par rapport aux exigences de la présente annexe doit être justifié sur le plan scientifique dans le module 2 de la demande. L'analyse de risque décrite ci-dessus sera également jointe et décrite dans le module 2, le cas échéant. Dans ce cas, la méthodologie suivie, la nature des risques identifiés et leurs répercussions sur le programme de développement et d'évaluation au regard de l'approche fondée sur l'analyse de risque doivent être précisées. Tout écart par rapport aux exigences de la présente annexe résultant de l'analyse de risque doit être décrit.

2. DÉFINITIONS

Aux fins de la présente annexe, outre les définitions figurant au règlement (CE) nº 1394/2007 du Conseil, les définitions énoncées aux points 2.1. et 2.2 s'appliquent.

2.1. **Médicaments de thérapie génique**

Par médicament de thérapie génique, on entend un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes:

a) il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique;

b) son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence.

Les vaccins contre les maladies infectieuses ne sont pas compris dans les médicaments de thérapie génique.

2.2. **Médicament de thérapie cellulaire somatique**

Par médicament de thérapie cellulaire somatique, on entend un médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes:

a) contient ou est constitué de cellules ou de tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou de cellules ou de tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur;

b) est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.

Pour les besoins du point a), les manipulations visées à l'annexe I du règlement (CE) nº 1394/2007, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles.

3. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 3

3.1. **Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante**

Il convient de fournir la description du système que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché entend établir et maintenir afin d'assurer la

traçabilité de chaque produit, depuis ses matières de départ et matières premières, y compris toutes les substances en contact avec les tissus ou cellules qu'il peut contenir, depuis leur origine jusqu'à l'hôpital, l'institution ou le cabinet de médical où le médicament est utilisé, en passant par les étapes de fabrication, de conditionnement, de stockage, de transport et de distribution.

Le système de traçabilité doit être complémentaire et compatible avec les exigences établies dans la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil ([16]), en ce qui concerne les tissus et cellules humains autres que les cellules sanguines, et dans la directive 2002/98/CE, en ce qui concerne les cellules sanguines humaines.

3.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

3.2.1. *Introduction: produit fini, substance active et matières de départ*

3.2.1.1. Médicament de thérapie génique contenant une ou plusieurs séquences d'acide nucléique recombinant ou un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés

Le médicament (produit fini) se compose d'une ou plusieurs séquences d'acide nucléique ou d'un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés, formulés dans leur conditionnement primaire pour l'usage médical prévu. Le médicament (produit fini) peut être combiné à un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif.

La substance active se compose d'une ou plusieurs séquences d'acide nucléique ou d'un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés.

3.2.1.2. Médicaments de thérapie génique contenant des cellules génétiquement modifiées

Le médicament (produit fini) se compose de cellules génétiquement modifiées, formulées dans leur emballage final immédiat pour l'usage médical prévu. Le médicament (produit fini) peut être combiné à un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif.

La substance active se compose de cellules génétiquement modifiées par l'un des produits visés au point 3.2.1.1 ci-dessus.

---

16 JO L 102 du 7.4.2004, p. 48.

3.2.1.3. Dans le cas des produits se composant de vecteurs viraux, les matières de départ sont les composants à partir desquels le vecteur viral est obtenu, c'est-à-dire le lot de semence primaire du vecteur viral ou les plasmides utilisés pour transfecter les cellules d'empaquetage et la banque cellulaire primaire de la lignée cellulaire d'empaquetage.

3.2.1.4. Dans le cas des produits se composant de plasmides, de vecteurs non viraux et d'un ou de plusieurs micro-organismes génétiquement modifiés autres que des virus ou des vecteurs viraux, les matières de départ sont les composants utilisés pour générer la cellule productrice, c'est-à-dire le plasmide, la bactérie hôte et la banque primaire de cellules microbiennes génétiquement modifiées.

3.2.1.5. Dans le cas de cellules génétiquement modifiées, les matières de départ sont les composants utilisés pour obtenir les cellules génétiquement modifiées, c'est-à-dire les matières de départ utilisées pour produire le vecteur, le vecteur et les cellules humaines ou animales. Les principes des bonnes pratiques en matière de fabrication s'appliquent à partir du système de banque utilisé pour produire le vecteur.

3.2.2. *Exigences spécifiques*

Outre les exigences visées aux points 3.2.1 et 3.2.2 de la partie I de la présente annexe, les exigences suivantes s'appliquent:

a) des informations doivent être fournies sur l'ensemble des matières de départ utilisées pour fabriquer la substance active, y compris les produits nécessaires pour la modification génétique de cellules humaines ou animales et, le cas échéant, la culture et la conservation ultérieures des cellules génétiquement modifiées, en tenant compte de l'absence éventuelle d'étapes de purification;

b) en ce qui concerne les produits contenant un micro-organisme ou un virus, des données doivent être fournies sur la modification génétique, l'analyse de la séquence, l'atténuation de la virulence, le tropisme pour des tissus et des types cellulaires spécifiques, la dépendance du micro-organisme ou du virus vis-à-vis du cycle cellulaire, la pathogénicité et les caractéristiques de la souche parentale;

c) les impuretés liées au procédé et au produit doivent être décrites dans les sections pertinentes du dossier, notamment les virus contaminants compétents pour la réplication si le vecteur est conçu pour ne pas y être apte;

d) dans le cas des plasmides, les différentes formes de plasmides doivent être quantifiées pendant toute la durée de conservation du produit;

e) en ce qui concerne les cellules génétiquement modifiées, les caractéristiques des cellules avant et après la modification génétique, de même qu'avant et après toute procédure ultérieure de congélation/stockage, doivent être contrôlées.

Pour ce qui est des cellules génétiquement modifiées, outre les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, les exigences de qualité concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire (voir le point 3.3) doivent s'appliquer.

3.3. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire**

3.3.1. *Introduction: produit fini, substance active et matières de départ*

Le médicament (produit fini) se compose de la substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'usage médical prévu et dans sa combinaison finale pour les médicaments de thérapie innovante combinée.

La substance active se compose de cellules et/ou tissus ayant fait l'objet d'opérations d'ingénierie.

Les substances additionnelles (par exemple, supports, matrices, dispositifs, biomatériaux, biomolécules et/ou autres composants) qui sont combinées à des cellules manipulées dont elles font partie intégrante doivent être considérées comme des matières de départ, même si elles ne sont pas d'origine biologique.

Les matières utilisées durant la fabrication de la substance active (milieux de culture, facteurs de croissance) et qui ne sont pas destinées à faire partie de la substance active sont considérées comme des matières premières.

3.3.2. *Exigences spécifiques*

Outre les exigences visées aux points 3.2.1 et 3.2.2 de la partie I de la présente annexe, les exigences suivantes s'appliquent:

3.3.2.1. Matières de départ

a) Des données résumées doivent être fournies sur le don, l'obtention et le contrôle des cellules et tissus humains utilisés comme matières de départ, conformément aux dispositions de la directive 2004/23/CE. Si des cellules ou des tissus malades (tissus cancéreux, par exemple) sont utilisés comme matières de départ, leur utilisation doit être justifiée.

b) Si des populations de cellules allogéniques sont regroupées, les stratégies de mélange et les mesures destinées à assurer leur traçabilité doivent être décrites.

c) La variabilité potentielle introduite par des cellules et tissus humains ou animaux doit être prise en compte lors de la validation du procédé de fabrication, de la caractérisation de la substance active et du produit fini, du développement de contrôles ainsi que lors de la définition des spécifications et de la stabilité.

d) Dans le cas de produits xénogéniques à base de cellules, des données sur la provenance des animaux (notamment leur origine géographique, l'élevage, l'âge), les critères d'acceptation spécifiques, les mesures permettant de prévenir et de suivre les infections chez les animaux sources/donneurs, la détection d'agents infectieux chez les animaux, y compris les virus et micro-organismes transmis verticalement, et des éléments sur la qualité des installations animales doivent être fournis.

e) Dans le cas des produits à base de cellules d'animaux génétiquement modifiés, les caractéristiques spécifiques des cellules liées à la modification génétique doivent être décrites. Une description détaillée de la méthode de création et de la caractérisation de l'animal transgénique doit être fournie.

f) En ce qui concerne la modification génétique des cellules, les exigences techniques visées au point 3.2 s'appliquent.

g) Les systèmes d'essais de toutes substances additionnelles (supports, matrices, dispositifs, biomatériaux, biomolécules ou autres composants) qui sont associées à des cellules modifiées dont elles font partie intégrante doivent être décrits et justifiés.

h) En ce qui concerne les supports, les matrices et les dispositifs qui relèvent de la définition du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif, les données requises en vertu du point 3.4 pour l'évaluation du médicament combiné de thérapie innovante doivent être fournies.

3.3.2.2. Procédé de fabrication

a) Le procédé de fabrication doit être validé afin d'assurer la reproductibilité des lots et du procédé, l'intégrité fonctionnelle des cellules tout au long de la fabrication et du transport jusqu'au moment de l'application ou de l'administration et un état de différenciation approprié.

b) Si les cellules sont cultivées directement sur ou dans une matrice, un support ou un dispositif, des données doivent être fournies sur la validation du

procédé de culture des cellules en ce qui concerne la croissance des cellules, la fonction et l'intégrité de la combinaison.

3.3.2.3. Caractérisation et stratégie de contrôle

a) Des données pertinentes doivent être fournies sur les caractéristiques de la population ou du mélange de cellules en termes d'identité, de pureté (agents microbiens adventices et contaminants cellulaires, par exemple), viabilité, activité, caryologie, tumorigénicité et adéquation par rapport à l'usage médical prévu. La stabilité génétique des cellules doit être démontrée.

b) Des informations qualitatives et quantitatives, si possible, doivent être fournies sur les impuretés liées au produit et au procédé, de même que sur toute substance susceptible d'introduire des produits de dégradation durant la production. Le niveau d'identification et de quantification des impuretés doit être justifié.

c) Si certains tests de libération ne peuvent pas être effectués sur la substance active ou le produit fini, mais uniquement sur des produits intermédiaires clés et/ou dans le cadre des contrôles réalisés au cours du procédé, il y a lieu de le justifier.

d) Lorsque des molécules biologiquement actives (telles que des facteurs de croissance, des cytokines) sont présentes en tant que composants du produit à base de cellules, leur impact et leur interaction avec d'autres composants de la substance active doivent être caractérisés.

e) Lorsqu'une structure tridimensionnelle fait partie intégrante de la fonction prévue, l'état de différenciation, l'organisation structurelle et fonctionnelle des cellules et, le cas échéant, de la matrice extracellulaire générée doivent être pris en compte dans la caractérisation de ces produits à base de cellules. Si nécessaire, des études non cliniques doivent compléter la caractérisation physicochimique.

3.3.2.4. Excipients

En ce qui concerne le ou les excipients utilisés dans les médicaments à base de tissus ou de cellules (par exemple, les composants du milieu de transport), les exigences concernant les nouveaux excipients, telles qu'elles figurent dans la partie I de la présente annexe, s'appliquent, à moins que des données n'existent sur les interactions entre les cellules ou tissus et les excipients.

3.3.2.5. Étude de développement

Dans la description du programme de développement, il convient de donner des précisions sur le choix des matières et des procédés. En particulier, l'intégrité de la population de cellules, telle qu'elle figure dans la formulation finale, doit être décrite en détail.

3.3.2.6. Matériels de référence

Une substance de référence, pertinente et spécifique à la substance active et/ou au produit fini, doit être documentée et caractérisée.

3.4. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs

3.4.1. *Médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs tels qu'ils sont visés à l'article 7 du règlement (CE) nº 1394/2007*

Une description des caractéristiques physiques et de la performance du produit ainsi qu'une description des méthodes de conception du produit doivent être fournies.

L'interaction et la compatibilité entre les gènes, les cellules et/ou les tissus et les composants structurels doivent être décrites.

3.4.2. *Médicaments combinés de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) nº 1394/2007*

En ce qui concerne la partie tissulaire ou cellulaire du médicament combiné de thérapie innovante, les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie cellulaire somatique et aux produits d'ingénierie tissulaire, exposées au point 3.3, s'appliquent et, dans le cas des cellules génétiquement modifiées, les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, exposées au point 3.2, s'appliquent.

Le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif peut faire partie intégrante de la substance active. Lorsque le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif est combiné aux cellules lors de la fabrication, de l'application ou de l'administration des produits finis, il doit être considéré comme faisant partie intégrante du produit fini.

Des données relatives aux dispositifs médicaux ou aux dispositifs médicaux implantables actifs (faisant partie intégrante de la substance active ou du produit fini) qui revêtent une importance pour l'évaluation du médicament combiné de thérapie innovante doivent être fournies. Ces données comprennent:

a) des informations relatives au choix et à la fonction prévue du dispositif médical ou du dispositif médical implantable et la démonstration de la compatibilité du dispositif avec d'autres composants du produit;

b) des éléments attestant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles visées à l'annexe I de la directive 93/42/CEE du Conseil ([17]), ou des éléments attestant la conformité du dispositif implantable actif aux exigences essentielles visées à l'annexe I de la directive 90/385/CEE du Conseil ([18]);

c) le cas échéant, des éléments attestant la conformité du dispositif médical ou du dispositif médical implantable aux exigences ESB/EST visées dans la directive 2003/32/CE de la Commission ([19]);

d) si possible, les résultats de toute évaluation du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif réalisée par un organisme notifié conformément à la directive 93/42/CEE ou la directive 90/385/CEE.

À la demande de l'autorité compétente chargée d'examiner la demande, l'organisme notifié qui a réalisé l'évaluation visée au point d) ci-dessus doit fournir toute donnée concernant les résultats de l'évaluation conformément à la directive 93/42/CEE ou à la directive 90/385/CEE. Au nombre de ces résultats figurent les données et les documents figurant dans la demande concernée d'évaluation de la conformité, le cas échéant, en vue de l'évaluation de l'ensemble du médicament combiné de thérapie innovante.

4. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 4

4.1. **Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante**

Les exigences visées dans la partie I, module 4, de la présente annexe sur les essais pharmacologiques et toxicologiques de produits médicaux ne sont pas toujours appropriées en raison des propriétés structurelles et biologiques spécifiques et variées des médicaments de thérapie innovante. Les exigences techniques des points 4.1, 4.2 et 4.3 ci-dessous montrent comment les exigences de la partie I de la présente annexe s'appliquent aux médicaments de thérapie innovante. Le cas échéant, et en tenant compte des spécificités des médicaments de thérapie innovante, des exigences supplémentaires ont été définies.

La logique justifiant le développement non clinique et les critères appliqués pour choisir les espèces et modèles pertinents (in vitro et in vivo) doivent être exposés et justifiés dans le résumé détaillé non clinique. Le ou les modèles animaux choisis peuvent englober des animaux immunocompromis, knock-out, humanisés ou transgéniques. L'usage de modèles homologues (cellules de souris analysées sur des souris) ou des modèles imitant des maladies doivent

17 JO L 169 du 12.7.1993, p. 1.
18 JO L 189 du 20.7.1990, p. 17.
19 JO L 105 du 26.4.2003, p. 18.

être envisagés, notamment dans la perspective d'études d'immunogénicité et d'immunotoxicité.

Outre des données répondant aux exigences de la partie I, des éléments doivent être fournis sur la sécurité, l'adéquation et la biocompatibilité de l'ensemble des composants structurels (tels que les matrices, les supports et les dispositifs) et de toute substance additionnelle (comme les produits cellulaires, les biomolécules, les biomatériaux et les substances chimiques) qui sont présents dans le produit fini. Les propriétés physiques, mécaniques, chimiques et biologiques doivent être prises en compte.

4.2. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique**

Afin de déterminer l'étendue et la nature des études non cliniques nécessaires pour juger du niveau approprié des données de sécurité non clinique, la conception et le type du médicament de thérapie génique doivent être pris en compte.

4.2.1. *Pharmacologie*

a) Des études in vitro et in vivo supportant l'usage thérapeutique envisagé (études pharmacodynamiques prouvant la validité du concept) doivent être fournies en utilisant des modèles et des espèces animales pertinentes, conçus pour faire apparaître que la séquence d'acide nucléique atteint la cible souhaitée (organe ou cellules) et qu'elle remplit la fonction souhaitée (niveau d'expression et activité fonctionnelle). La durée d'expression de la séquence d'acide nucléique et le schéma de doses envisagé dans les études cliniques doivent être indiqués.

b) Sélectivité vis-à-vis d'une cible: lorsque le médicament de thérapie génique est destiné à avoir une fonctionnalité sélective ou limitée à une cible, des études destinées à confirmer la spécificité et la durée de fonctionnalité et d'activité dans les cellules et les tissus cibles doivent être fournies.

4.2.2. *Pharmacocinétique*

a) Les études de biodistribution doivent comporter des recherches sur la persistance, l'élimination et la mobilisation. Des études de biodistribution doivent en outre porter sur le risque de transmission à la lignée germinale.

b) Des études sur la dissémination et le risque de transmission à des tiers doivent être effectuées au même titre que l'évaluation des risques pour l'environnement, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande sur la base du type de produit concerné.

4.2.3. *Toxicologie*

a) La toxicité du médicament (produit fini) de thérapie génique doit être évaluée. En outre, en fonction du type de produit, des essais individuels de la substance active et des excipients doivent être envisagés; l'effet in vivo des produits liés à la séquence d'acide nucléique exprimée et qui ne sont pas destinés à la fonction physiologique doit être évalué.

b) Des études de toxicité par administration unique peuvent être combinées avec des études de sécurité pharmacologique et pharmacocinétique, notamment pour étudier la persistance.

c) Des études de toxicité par administration réitérée doivent être fournies lorsque des dosages multiples sont prévus. Le mode et le schéma d'administration doivent correspondre étroitement au dosage clinique prévu. Dans les cas où un dosage unique peut résulter en une fonctionnalité prolongée de la séquence d'acide nucléique chez des personnes, des études de toxicité répétée doivent être envisagées. La durée des études peut être supérieure à celle des études de toxicité types, selon la persistance du médicament de thérapie génique et les risques potentiels anticipés. Une justification de la durée doit être fournie.

d) La génotoxicité doit être étudiée. Toutefois, des études de génotoxicité type ne seront menées que si elles sont nécessaires pour tester une impureté spécifique ou un composant du vecteur.

e) La carcinogénicité doit être étudiée. Des études de carcinogénicité types sur toute la durée de vie de rongeurs ne sont pas requises. Toutefois, en fonction du type de produit, le potentiel tumorigène doit être évalué dans le cadre de modèles in vivo/in vitro pertinents.

f) Toxicité pour la reproduction et le développement: des études concernant les effets sur la fécondité et la fonction reproductrice générale doivent être fournies. Des études de toxicité embryofœtale et périnatale ainsi que des études de transmission à la ligne germinale doivent être fournies sur la base du type de produit concerné, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande.

g) *Études de toxicité additionnelles*

— Études d'intégration: des études d'intégration doivent être fournies pour tout médicament de thérapie génique, à moins que l'absence de telles études ne soit scientifiquement justifiée, par exemple lorsque les séquences d'acide nucléique n'entrent pas dans le noyau de la cellule. En ce qui concerne les médicaments de thérapie génique qui ne sont pas supposés aptes à l'intégration, des études d'intégration doivent être réalisées si les données de biodistribution font apparaître un risque de transmission à la lignée germinale.

— Immunogénicité et immunotoxicité: les effets immunogéniques et immunotoxiques potentiels doivent être étudiés.

4.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire

4.3.1. *Pharmacologie*

a) Les études pharmacologiques primaires doivent être de nature à démontrer la validité du concept. L'interaction entre les produits à base de cellules et les tissus environnants doit être étudiée.

b) La quantité de produit nécessaire pour obtenir l'effet désiré/la dose efficace et, selon le type de produit, la fréquence d'administration de la dose doivent être déterminées.

c) Des études pharmacologiques secondaires doivent être prises en compte pour évaluer les effets physiologiques potentiels qui ne sont pas liés à l'effet thérapeutique souhaité du médicament de thérapie cellulaire somatique, du produit d'ingénierie tissulaire ou de substances additionnelles, étant donné que des molécules biologiquement actives autres que la ou les protéines présentant un intérêt peuvent être sécrétées ou que la ou les protéines d'intérêt peuvent avoir des sites cibles non souhaités.

4.3.2. *Pharmacocinétique*

a) Les études pharmacocinétiques conventionnelles visant à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion ne sont pas requises. Toutefois, des paramètres tels que la viabilité, la longévité, la distribution, la croissance, la différenciation et la migration doivent être étudiés en fonction du type de produit concerné, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande.

b) En ce qui concerne les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire, produisant systématiquement des biomolécules actives, la distribution, la durée et le niveau d'expression de ces molécules doivent être étudiés.

4.3.3. *Toxicologie*

a) La toxicité du produit fini doit être évaluée. Les essais individuels sur une ou plusieurs substances actives, des excipients, des substances additionnelles et toute impureté liée au processus doivent être pris en considération.

b) La durée des observations peut être supérieure à celle des études de toxicité types et la durée de vie prévue du médicament, de même que son profil

pharmacocinétique et pharmacodynamique, doivent être pris en considération. Une justification de la durée doit être fournie.

c) Des études conventionnelles de carcinogénicité et de génotoxicité ne sont pas requises, sauf en ce qui concerne le potentiel tumorigène du produit.

d) Les effets immunogéniques et immunotoxiques potentiels doivent être étudiés.

e) Dans le cas de produits à base de cellules contenant des cellules animales, les questions de sécurité spécifiques associées, telles que la transmission de pathogènes xénogéniques aux êtres humains, doivent être étudiées.

5. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 5

5.1. **Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante**

5.1.1. Les exigences spécifiques du présent chapitre de la partie IV s'ajoutent à celles du module 5 de la partie I de la présente annexe.

5.1.2. Lorsque l'application clinique de médicaments de thérapie innovante nécessite une thérapie spécifique concomitante et fait intervenir des interventions chirurgicales, la procédure thérapeutique dans son ensemble doit être étudiée et décrite. Des données sur la standardisation et l'optimisation de ces procédures au cours du développement clinique doivent être fournies.

Lorsque des dispositifs médicaux utilisés dans le cadre d'interventions chirurgicales en vue de l'application, l'implantation ou l'administration de médicaments de thérapie innovante ont pu avoir un impact sur l'efficacité ou la sécurité du produit de thérapie innovante, des données sur ces dispositifs doivent être fournies.

Les compétences spécifiques requises pour appliquer, implanter, administrer ou assurer le suivi doivent être définies. Si nécessaire, le plan de formation des professionnels des soins de santé en ce qui concerne les procédures d'utilisation, d'application, d'implantation ou d'administration de ces produits doit être indiqué.

5.1.3. Étant donné que le procédé de fabrication de médicaments de thérapie innovante peut changer au cours du développement clinique, en raison de la nature de ces médicaments, des études supplémentaires destinées à démontrer leur comparabilité peuvent être requises.

5.1.4. Durant la phase de développement clinique, les risques résultant de la présence d'agents infectieux potentiels ou de l'utilisation de matières d'origine animales, ainsi que les mesures prises pour réduire ces risques doivent être pris en compte.

5.1.5. Le choix de la dose et le schéma d'administration doivent être fixés dans le cadre d'études de recherche de dose.

5.1.6. L'efficacité des indications envisagées doit être attestée par les résultats pertinents d'études cliniques utilisant des critères d'évaluation principaux cliniquement pertinents pour l'usage prévu. Dans certaines conditions cliniques, des éléments démontrant l'efficacité à long terme peuvent être requis. La stratégie d'évaluation de l'efficacité à long terme doit être précisée.

5.1.7. Une stratégie de suivi à long terme de la sécurité et de l'efficacité doit être incluse dans le plan de gestion du risque.

5.1.8. En ce qui concerne les médicaments combinés de thérapie innovante, les études sur la sécurité et l'efficacité doivent être conçues et réalisées pour l'ensemble du produit combiné.

5.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

5.2.1. *Études pharmacocinétiques chez l'homme*

Les études pharmacocinétiques humaines doivent porter sur les aspects suivants:

a) études de dissémination pour déterminer l'élimination des médicaments de thérapie génique;

b) études de biodistribution;

c) études pharmacocinétiques du médicament et des fractions actives d'expression du gène (par exemple, protéines exprimées ou signatures génomiques).

5.2.2. *Études pharmacodynamiques chez l'homme*

Les études pharmacodynamiques humaines doivent porter sur l'expression et la fonction de la séquence d'acide nucléique après administration du médicament de thérapie génique.

5.2.3. *Études de sécurité*

Les études de sécurité doivent porter sur les aspects suivants:

a) l'émergence d'un vecteur compétent pour la réplication;

b) l'émergence de nouvelles souches;

c) le réarrangement de séquences génomiques existantes;

d) la prolifération néoplasique due à la mutagénèse insertionnelle.

5.3. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique**

5.3.1. *Médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies*

En ce qui concerne les médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies, le profil pharmacocinétique (en particulier la distribution, la durée et la quantité d'expression) de ces molécules doit être examiné, si possible.

5.3.2. *Biodistribution, persistance et greffe à long terme des composants du médicament de thérapie cellulaire somatique*

La biodistribution, la persistance et la greffe à long terme de composantes du médicament de thérapie cellulaire somatique doivent être prises en compte durant le développement clinique.

5.3.3. *Études de sécurité*

Les études de sécurité doivent porter sur les aspects suivants:

a) la distribution et la greffe après administration;

b) la greffe ectopique;

c) la transformation oncogénique et le caractère constant par rapport à la lignée cellulaire/tissulaire.

5.4. **Exigences spécifiques concernant les produits de l'ingénierie tissulaire**

5.4.1. *Études pharmacocinétiques*

Lorsque les études pharmacocinétiques conventionnelles ne sont pas pertinentes pour des produits d'ingénierie tissulaire, la biodistribution, la

persistance et la dégradation des composants du produit d'ingénierie tissulaire doivent être prises en compte durant le développement clinique.

5.4.2. *Études pharmacodynamiques*

Les études pharmacodynamiques doivent être conçues en fonction des spécificités des produits d'ingénierie tissulaire et adaptées à ces spécificités. Des éléments attestant la validité du concept et la cinétique du produit permettant d'obtenir la régénération, la réparation ou le remplacement souhaités doivent être fournis. Des marqueurs pharmacodynamiques adéquats, se rapportant aux fonctions et à la structure visées, doivent être pris en compte.

5.4.3. *Études de sécurité*

Le point 5.3.3 s'applique.

ANNEXE III

CONDITIONS DE QUALIFICATION D'UNE PERSONNE QUALIFIÉE

1. La personne qualifiée est en possession d'un diplôme universitaire dans une ou plusieurs des disciplines scientifiques suivantes: pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie.

2. La personne qualifiée doit avoir acquis une expérience pratique à temps plein d'au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation de fabrication, et acquis des connaissances suffisantes en matière de fabrication, d'essais, de chaînes d'approvisionnement, de bonnes pratiques de fabrication et de systèmes de qualité pharmaceutique, ainsi que de processus réglementaires et de contenu des dossiers pour garantir la qualité des médicaments.

3. 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 concerné, 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.

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

   a) physique expérimentale,

   b) chimie générale et inorganique,

   c) chimie organique,

   d) chimie analytique,

   e) chimie pharmaceutique, y compris l'analyse des médicaments,

   f) biochimie générale et appliquée (médicale),

   g) physiologie,

   h) microbiologie,

   i) pharmacologie,

   j) technologie pharmaceutique,

   k) toxicologie,

   l) 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 153.

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.

4. La personne qualifiée doit avoir acquis une expérience pratique d'au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ou entités à but non lucratif qui sont autorisées à fabriquer des médicaments, en exerçant des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des substances actives et d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.

5. Toute personne exerçant dans un État membre les activités de la personne visée à l'article 152 depuis la mise en application de la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil ([20]), sans satisfaire aux dispositions de la présente annexe, est qualifiée pour continuer à exercer ces activités au sein de l'Union.

6. 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 concerné — 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 membre, peut, lorsqu'il a commencé sa formation avant le 21 mai 1975, être considéré comme qualifié pour assumer dans cet État membre la charge de la personne visée à l'article 152 à condition d'avoir au préalable exercé, avant le 21 mai 1985, pendant au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ou entités à but non lucratif 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 152.

[20] Deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (JO L 147 du 9.6.1975, p. 13). La directive n'est plus en vigueur.

ANNEXE IV

ÉTIQUETAGE

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

a) le nom du médicament, y compris en braille, 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) 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 indications détaillées publiées au titre de l'article 68;

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;

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;

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;

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

m) le numéro du lot de fabrication;

n) pour les médicaments non soumis à prescription, la notice d'utilisation;

o) pour les médicaments autres que les médicaments radiopharmaceutiques visés à l'article 67, paragraphe 1, les dispositifs de sécurité permettant aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public:

(i) de vérifier l'authenticité du médicament, et

(ii) d'identifier les boîtes individuelles de médicaments,

• ainsi qu'un dispositif permettant de vérifier si l'emballage extérieur a fait l'objet d'une effraction.

ANNEXE V

CONTENU DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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 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:

    a) indications thérapeutiques;

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

    c) contre-indications;

    d) 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;

    e) interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction;

    f) utilisation en cas de grossesse et d'allaitement;

    g) effets sur la capacité de conduite et d'usage de machines;

    h) effets indésirables;

    i) surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes);

5) propriétés pharmacologiques:

    a) propriétés pharmacodynamiques;

    b) propriétés pharmacocinétiques;

    c) données d'innocuité non cliniques;

6) informations pharmaceutiques:

    a) liste des excipients;

    b) incompatibilités majeures;

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

    d) précautions particulières de stockage;

    e) nature et contenu du conditionnement primaire;

    f) précautions particulières d'élimination d'un médicament utilisé ou des déchets dérivés de ce médicament, s'il y a lieu. Dans le cas de médicaments antimicrobiens, outre ces précautions, un avertissement indiquant que l'élimination inappropriée du médicament contribue à la résistance aux antimicrobiens;

7) titulaire de l’autorisation de mise sur le marché;

8) numéros d’autorisation de mise sur le marché;

9) date de la première autorisation de mise sur le marché ou du renouvellement de l’autorisation de mise sur le marché;

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 de mise sur le marché au titre des articles 9 à 12 et les modifications ultérieures, ne doivent pas y figurer les parties du résumé des caractéristiques du produit d’un médicament de référence renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui sont encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament générique ou biosimilaire est mis sur le marché.

ANNEXE VI

CONTENU DE LA NOTICE

La notice comporte, dans cet ordre, les renseignements suivants:

1) pour l'identification du médicament:
   a) le nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes). La dénomination commune doit y figurer lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et que sa dénomination est un nom de fantaisie;
   b) la catégorie pharmacothérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient;
2) les indications thérapeutiques;
3) une liste des informations nécessaires avant la prise du médicament:
   a) contre-indications;
   b) précautions d'emploi appropriées;
   c) interactions médicamenteuses et autres interactions (par exemple alcool, tabac, aliments), susceptibles d'affecter l'action du médicament;
   d) mises en garde spéciales;
4) les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier:
   a) la posologie;
   b) le mode et, si nécessaire, la voie d'administration;
   c) 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 médicament:
   d) la durée du traitement, lorsqu'elle doit être limitée;
   e) l'action à entreprendre en cas de surdosage (par exemple symptômes, conduites d'urgence);
   f) l'attitude à adopter au cas où la prise d'une ou plusieurs doses a été omise;
   g) l'indication, si nécessaire, du risque d'un syndrome de sevrage;
   h) la recommandation spécifique de consulter le médecin ou le pharmacien pour tout éclaircissement concernant l'utilisation du médicament;
5) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre;
6) les références aux éléments suivants:
   a) la date de péremption indiquée sur l'étiquette, avec une mise en garde contre l'utilisation du médicament après cette date;
   b) s'il y a lieu, les précautions particulières de stockage;
   c) si nécessaire, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration;

d) 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;

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

f) des informations sur les endroits où la notice est disponible dans des formats accessibles aux personnes handicapées;

g) 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;

h) le nom et l'adresse du fabricant;

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

8) pour les antimicrobiens, un avertissement indiquant que l'utilisation et l'élimination incorrectes du médicament contribuent à la résistance aux antimicrobiens.

La liste prévue au point 3) doit:

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

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

c) comporter la liste des excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation sûre et efficace du médicament et qui figurent dans les indications détaillées visées à l'article 77.

ANNEXE VII

DOMAINES DEVANT RELEVER DE CADRES ADAPTÉS, VISÉS À L'ARTICLE 28

Les médicaments contenant des phages, dans les cas où le médicament a une composition variable en fonction du contexte clinique spécifique.

ANNEXE VIII

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 2, paragraphe 1		Article 1er, paragraphes 1 et 2
Article 2, paragraphe 2		Article 1er, paragraphe 4
Article 2er, paragraphe 3		Article 1er, paragraphe 3, et article 142, paragraphe 1,
Article 3, paragraphes 1, 2 et 3		Article 1er, paragraphe 5, points a), b) et c)
Article 3, paragraphe 7		Article 2, paragraphes 1 et 2
Article 4, paragraphe 4		Article 1er, paragraphe 10, point a)
Article 110		Article 1er, paragraphe 7
Article 4, paragraphe 3		Article 1er, paragraphe 9
Article 4, paragraphe 5		Article 1er, paragraphe 8
Article 5, paragraphe 1		Article 3, paragraphe 1
Article 5, paragraphe 2		Article 3, paragraphe 2
Article 5, paragraphe 3		Article 3, paragraphe 3
Article 5, paragraphe 4		Article 3, paragraphe 4
Article 6, paragraphe 1		Article 5
Article 6, paragraphe 2		Article 16, paragraphe 1
Article 7		Article 16, paragraphe 2
Article 6, paragraphe 1		Article 5, paragraphe 1
Article 8, paragraphe 3		Article 6, paragraphe 2 et annexe I
Article 8, paragraphe 3, deuxième et troisième alinéas		Article 6, paragraphes 3 et 4
	Articles 7 et 8	Article 6, paragraphe 5

	Article 9	Article 6, paragraphe 6
Article 12		Article 7
Article 10, paragraphe 1, premier alinéa		Article 9, paragraphe 1
Article 10, paragraphe 2, point b), troisième phrase		Article 9, paragraphe 3, deuxième alinéa
Article 10, paragraphe 1, troisième alinéa		Article 9, paragraphe 3
Article 10, paragraphe 2, point b), deuxième phrase		Article 9, paragraphe 4
Article 10, paragraphe 3		Article 10
Article 10, paragraphe 4		Article 11
Article 10 *bis*		Article 13
Article 10 *quater*		Article 14
Article 17, paragraphe 1, premier alinéa		Article 30
Article 17, paragraphe 1, deuxième alinéa		Article 33, paragraphes 1 et 2, et article 35
Article 17, paragraphe 2		Article 33, paragraphe 3
Article 18		Article 33, paragraphe 4
Article 19, paragraphe 1		Article 29, paragraphe 1, points a), b) et c)
	Article 23, paragraphe 1	Article 48, paragraphes 1 et 2
	Article 23, paragraphe 2, premier alinéa, partie introductive et points a) et b)	Article 48, paragraphe 3
	Article 23, paragraphe 2, deuxième alinéa	Article 48, paragraphe 4
	Article 23, paragraphe 3, deuxième alinéa	Article 48, paragraphe 5
	Article 24	Article 48, paragraphe 6
	Article 28, paragraphe 1, deuxième alinéa	Article 49, paragraphe 1
	Article 28, paragraphe 2	Article 49, paragraphe 2
	Article 28, paragraphe 3, première phrase	Article 49, paragraphe 3

	Article 29, troisième alinéa	Article 49, paragraphe 4
Article 20, premier alinéa		Article 8
Article 21		Article 43
Article 21 *bis*, premier alinéa		Article 44, paragraphe 1, points a) à f)
Article 21 *bis*, deuxième alinéa		Article 44, paragraphe 2
Article 22		Article 45, paragraphes 1 et 2
Article 26, paragraphe 1		Article 47, paragraphe 1, points a), b) et c)
Article 26, paragraphes 2 et 3		Article 47, paragraphes 2 et 3
Article 6, paragraphe 1 *bis*		Article 56, paragraphe 1
Article 23 *bis*, premier alinéa		Article 56, paragraphe 2
Article 8, paragraphe 2		Article 56, paragraphe 6
Article 23 *bis*, troisième alinéa		Article 56, paragraphe 9
Article 25		Article 61
Article 70		Article 50
Article 71, paragraphe 1		Article 51, paragraphe 1, points a) à d)
Article 71, paragraphe 2		Article 51, paragraphe 3
Article 71, paragraphe 3		Article 51, paragraphe 4
Article 71, paragraphes 4 et 5		Article 51, paragraphes 5 et 6
Article 72		Article 52
Article 73		Article 53
Article 74		Article 54
Article 74 *bis*		Article 55
Article 11, premier alinéa, partie introductive		Article 62, paragraphe 1
Article 11, deuxième alinéa		Article 62, paragraphe 2

Article 11, quatrième alinéa:		Article 62, paragraphe 3
Article 58		Article 63, paragraphe 1
Article 63, paragraphe 2, premier alinéa, première phrase		Article 63, paragraphe 2
Article 58		Article 63, paragraphe 4
Article 59, paragraphe 1, premier alinéa, partie introductive		Article 64, paragraphe 1
Article 59, paragraphe 1, troisième alinéa		Article 64, paragraphe 2
Article 59, paragraphe 3		Article 64, paragraphe 3
Article 54, partie introductive		Article 65, paragraphe 1
Article 54 *bis*		Article 67
Article 66		art. 68, par. 1, 2 et 3
Article 67		Article 68, paragraphe 4
Article 56		Article 70
Article 56 *bis*		Article 71
Article 57		Article 72
Article 62		Article 73
Article 63, paragraphe 1, premier et deuxième alinéas		Article 74, paragraphes 1 et 2
Article 63, paragraphe 2, premier alinéa, deuxième phrase		Article 74, paragraphe 3
Article 63, paragraphe 3, deuxième phrase		Article 74, paragraphe 4
Article 63, paragraphe 3, première phrase		Article 75, partie introductive et points a) et b)
Article 61		Article 76
Article 60		Article 78
Article 64		Article 79
Article 65		Article 77

Article 10, paragraphe 5		Article 81, paragraphe 2, point d)
Article 10, paragraphe 6		Article 85
Article 27		Article 37
Article 28, paragraphe 1		Article 34, paragraphes 1 et 2, et article 36, paragraphes 1 et 2
Article 28, paragraphe 2		Article 36, paragraphes 5 et 6
Article 28, paragraphe 3		Article 34, paragraphe 5
Article 28, paragraphes 4 et 5		Article 34, paragraphes 6 et 7, et article 36, paragraphes 6 et 8
Article 29, paragraphes 1, 2 et 3		Article 38, paragraphes 1, 2 et 3
Article 29, paragraphe 4, première phrase		Article 38, paragraphe 4
Article 29, paragraphe 6		Article 38, paragraphe 5
Article 30, paragraphe 1		Article 39
Article 30, paragraphe 2		Article 40
Article 32, paragraphes 1, 2 et 3		Article 41, paragraphes 1, 2 et 3
Article 32, paragraphe 4, premier alinéa, partie introductive et points a) à d)		Article 41, paragraphe 4, premier alinéa, partie introductive et points a) à d)
Article 32, paragraphe 4, deuxième et troisième alinéas		Article 41, paragraphe 4, deuxième et troisième alinéas
Article 32, paragraphe 5		Article 41, paragraphe 5
Article 33		Article 42
Article 81, troisième alinéa		Article 56, paragraphe 3, deuxième alinéa
	Article 33	Article 59
	Article 35	Article 60
Article 34		Article 42
	Article 36, paragraphe 1	Article 86, paragraphe 1
	Article 36, paragraphe 2	Article 86, paragraphe 2

	Article 36, paragraphe 3	Article 86, paragraphe 3
	Article 36, paragraphe 5	Article 86, paragraphe 4
Article 22 *bis*, premier alinéa, partie introductive et points a) et b)		Article 87, paragraphe 1, premier alinéa, partie introductive et points a) et b)
Article 22 *bis*, deuxième alinéa		Article 87, paragraphe 1, deuxième alinéa
Article 22 *bis*, paragraphes 2 et 3		Article 87, paragraphes 2 et 3
Article 22 *ter*		Article 88
Article 22 *quater*		Article 89
Article 23, paragraphes 1, 2 et 3		Article 90, paragraphes 1, 2 et 3
Article 23, paragraphe 4, premier alinéa		Article 90, paragraphe 4, première phrase
Article 23, paragraphe 4, deuxième alinéa		Article 90, paragraphe 5
Article 23 *ter*, paragraphe 1		Article 92, paragraphe 2
Article 23 *ter*, paragraphe 2		Article 92, paragraphe 3, première et deuxième phrases
Article 23 *ter*, paragraphe 2 *bis*		Article 92, paragraphe 4, partie introductive et points a) et b)
Article 35		Article 93
	Article 45, paragraphe 1	Article 94, paragraphe 1
	Article 46, paragraphe 3	Article 94, paragraphe 3
	Article 46, paragraphe 4	Article 94, paragraphe 4
	Article 46, paragraphe 5	Article 94, paragraphe 5
Article 31, paragraphe 1, premier alinéa		Article 95, paragraphe 1, premier alinéa, première phrase
		Article 95, paragraphe 1, premier alinéa, deuxième phrase
Article 31, paragraphe 1, deuxième à cinquième alinéas		Article 95, paragraphe 1, deuxième à cinquième alinéas
Article 31, paragraphes 2, 3 et 4		Article 95, paragraphes 2, 3 et 4

Article 101		Article 96
Article 102, premier alinéa, points a) à e)		Article 97, paragraphe 1
Article 102, deuxième alinéa		Article 97, paragraphe 2
Article 103		Article 98
Article 104, paragraphes 1 et 2		Article 99, paragraphes 1, 2 et 3
Article 104, paragraphe 3, premier alinéa		Article 99, paragraphe 4
Article 104, paragraphe 3, deuxième alinéa		Article 99, paragraphe 5
Article 104, paragraphe 4		Article 99, paragraphe 6
Article 104 *bis*		Article 100
Article 105		Article 101
Article 106		Article 102, paragraphe 1, partie introductive et points a) à c) et e)
Art. 107 *terdecies*		Article 103
Article 106 *bis*		Article 104
Article 107		Article 105, paragraphes 1 à 5
Article 107 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa, première phrase		Article 106, paragraphe 1, premier alinéa, première phrase
Article 107 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa, deuxième phrase		Article 106, paragraphe 1, premier alinéa, troisième phrase
Article 107 *bis*, paragraphe 1, deuxième alinéa		Article 106, paragraphe 1, deuxième alinéa
Article 107 *bis*, paragraphes 2 à 6		Article 106, paragraphes 2 à 6
Article 107 *ter*, paragraphe 1, premier alinéa		Article 107, paragraphe 1, premier alinéa
Article 107 *ter*, paragraphe 1, deuxième et troisième alinéas		Article 107, paragraphe 2
Article 107 *ter*, paragraphes 2 et 3		Article 107, paragraphes 3 et 4
Article 107 *quater*		Article 108
Article 107 *quinquies*		Article 109

Article 107 *sexies*		Article 110
Article 107 *septies*		Article 111
Article 107 *octies*		Article 112
Article 107 *nonies*		Article 113
Article 107 *decies*		Article 114
Article 107 *undecies*		Article 115
Article 107 *duodecies*		Article 116
Article 107 *quaterdecies*		Article 117
Article 107 *quindecies*		Article 118
Article 107 *sexdecies*		Article 119
Article 107 *septdecies*		Article 120
Article 107 *octodecies*		Article 121
Article 108		Article 122
Article 108 *bis*		Article 123
Article 108 *ter*		Article 124
Article 13		Article 125
Article 14		Article 126
Article 15		Article 127
Article 39		Article 128
Article 68		Article 129
Article 69		Article 130
Article 100		Article 131
Article 124		Article 132
Article 16, paragraphes 1 et 2		Article 133
Article 16, paragraphe 3, et articles 53, 85 et 119		Article 133, paragraphe 3

Article 16 *bis*		Article 134
Article 16 *ter*		Article 135
Article 16 *quater*		Article 136
Article 16 *quinquies*		Article 137
Article 16 *sexies*		Article 138
Article 16 *septies*		Article 139
Article 16 *octies*		Article 140
Article 16 *nonies*, paragraphe 1		Article 141, paragraphe 1
Article 16 *nonies*, paragraphe 2		Article 141, paragraphe 2, premier et deuxième alinéas
Article 16 *nonies*, paragraphe 2, cinquième alinéa		Article 141, paragraphe 2, troisième alinéa
Article 16 *nonies*, paragraphes 3 et 4		Article 141, paragraphes 3 et 4
Article 40, paragraphe 1		Article 142, paragraphe 1
Article 40, paragraphe 2, premier alinéa		Article 142, paragraphe 2
Article 40, paragraphe 2, deuxième alinéa		Article 142, paragraphe 3, partie introductive et point a)
Article 40, paragraphe 3		Article 142, paragraphe 4
Article 40, paragraphe 4		Article 142, paragraphe 5
Article 41, premier alinéa		Article 143, paragraphe 1, partie introductive et points a), b) et c)
Article 41, deuxième alinéa		Article 143, paragraphe 2
Article 42		Article 144, paragraphe 1, premier alinéa, et paragraphes 2 et 3
Article 43		Article 144, paragraphe 1, deuxième alinéa
Article 44		Article 145
Article 45		Article 146
Article 46		Article 147, paragraphes 1 et 2

Article 47 *bis*		Article 149
Article 52 *ter*, paragraphe 1		Article 150, paragraphe 1
Article 118 *ter*		Article 150, paragraphe 2
Article 52 *ter*, paragraphe 2		Article 150, paragraphe 3
Article 48, paragraphes 1 et 2		Article 151, paragraphes 1 et 2
Article 49, paragraphe 1		Article 152, paragraphe 1
Article 51		Article 153, paragraphes 1, 2 et 3
Article 52		Article 154
Article 52 *bis*		Article 157
Article 47, premier à quatrième alinéas		Article 160
Article 47, cinquième alinéa		Article 161
Article 127		Article 155
Article 46 *bis*		Article 156
Article 52 *bis*		Article 157
Article 46 *ter*, paragraphes 1, 2 et 3		Article 158, paragraphes 1, 2 et 3
Article 46 *ter*, paragraphe 4		Article 158, paragraphe 4
Article 111 *ter*		Article 159
Article 76		Article 162
Article 77		Article 163
Article 78		Article 165, paragraphe 1, deuxième phrase
Article 79		Article 164
Article 80		Article 166, paragraphes 1 à 4
Article 81		Article 167
Article 82		Article 168
Article 83		Article 169

Article 85 *bis*		Article 170
Article 85 *ter*, paragraphe 1		Article 171, paragraphe 1
Article 85 *ter*, paragraphe 2, premier et troisième alinéas		Article 171, paragraphe 2
Article 85 *ter*, paragraphes 3 et 4		Article 171, paragraphes 3 et 4
Article 85 *quater*, paragraphes 1 et 2		Article 172, paragraphes 1 et 2
Article 85 *quater*, paragraphe 6		Article 172, paragraphe 3
Article 85 *quater*, paragraphe 3		Article 173, paragraphes 1 et 2
Article 85 *quater*, paragraphe 4		Article 174, paragraphe 1
Article 85 *quater*, paragraphe 5		Article 174, paragraphe 2
Article 85 *quinquies*		Article 174, paragraphe 3
Article 86		Article 175
Article 87		Article 176, paragraphes 1, 2 et 3
Article 88		Article 177
Article 89		Article 178
Article 90		Article 179
Article 91		Article 180
Article 92		Article 181
Article 93		Article 182
Article 94		Article 183
Article 95		Article 184
Article 96, paragraphe 1		Article 185, paragraphe 1
Article 96, paragraphe 2		Article 185, paragraphe 3
Article 97		Article 186
Article 98		Article 187
Article 111, paragraphe 1		Article 188, paragraphes 1, 2 et 6

Article 111, paragraphe 1 *bis*		Article 188, paragraphe 3, point a)
Article 111, paragraphe 1 *ter*, premier alinéa		Article 188, paragraphe 3, point b)
Article 111, paragraphe 1 *ter*, deuxième alinéa, points a) et b)		Article 188, paragraphe 5, points b), d) et f)
Article 111, paragraphe 1 *quater*		Article 188, paragraphe 6
Article 111, paragraphe 1 *quinquies*		Article 188, paragraphe 5, point c)
Article 111, paragraphe 1 *octies*		Article 188, paragraphe 7
Article 111, paragraphe 1 *nonies*		Article 188, paragraphe 8
Article 111, paragraphe 3, premier alinéa		Article 188, paragraphe 9
Article 111, paragraphe 3, deuxième alinéa		Article 188, paragraphe 10
Article 111, paragraphe 3, troisième alinéa		Article 188, paragraphe 11
Article 111, paragraphe 4		Article 188, paragraphe 12
Article 111, paragraphe 5, premier alinéa		Article 188, paragraphe 13
Article 111, paragraphe 6		Article 188, paragraphe 15
Article 111, paragraphe 7		Article 188, paragraphe 16
Article 111, paragraphe 8		Article 188, paragraphe 17
Article 111 *bis*, premier alinéa		Article 190, paragraphe 1
Article 111 *bis*, deuxième alinéa		Article 190, paragraphe 2
Article 112		Article 191
Article 113		Article 192
Article 114		Article 193
Article 115		Article 194
Article 116, premier alinéa		Article 195, paragraphe 1
Article 116, deuxième et troisième alinéas		Article 195, paragraphes 3 et 4
Article 118, paragraphe 1		Article 195, paragraphe 5

Article 117, paragraphe 1		Article 196, paragraphe 1, partie introductive et points a) à c)
Article 117, paragraphes 2 et 3		Article 196, paragraphes 2 et 3
Article 117 *bis*, paragraphes 1 à 3		Article 197
Article 118, paragraphe 2		Article 198
Article 126		Article 199
Article 118 *bis*		Article 206
Article 118, point c)		Article 201, paragraphe 2
Article 122		Article 202
Article 123		Article 203
Article 125		Article 204
Article 126 *bis*, paragraphes 1 à 4		Article 205
Article 126 *ter*		Article 208
Article 127 *ter*		Article 207
Article 5 *bis*		Article 209, paragraphe 1
Article 8, paragraphe 2 *bis* et paragraphe 2 *ter*, premier alinéa		Article 209, paragraphe 2, premier alinéa
Article 8, paragraphe 2 *ter*, deuxième alinéa		Article 209, paragraphe 2, deuxième alinéa
Article 18 *bis*, paragraphes 1 et 2		Article 209, paragraphes 3 et 4
Article 20, deuxième alinéa		Article 209, paragraphe 5
Article 40, paragraphe 1 *bis*, premier alinéa		Article 209, paragraphe 6
Article 40, paragraphe 3 *bis*		Article 209, paragraphe 7
Article 48, paragraphe 3		Article 209, paragraphe 8
Article 104, paragraphe 3, troisième alinéa		Article 209, paragraphe 9
Article 127 *quinquies*, paragraphe 1		Article 209, paragraphe 10
Article 111 *quater*		Article 210
Article 8, paragraphe 2 *ter*		Article 211, paragraphe 1

Article 20, deuxième alinéa		Article 211, paragraphe 2
Article 40, paragraphe 1 *bis*		Article 211, paragraphe 3
Article 40, paragraphe 3 *bis*		Article 211, paragraphe 4
Article 126 *quater*		Article 211, paragraphe 5
Article 127 *quinquies*		Article 211, paragraphe 9
Article 127 *quater*		Article 212
Article 120		Article 213
Article 121, paragraphe 1		Article 214, paragraphe 1
Article 121, paragraphe 2, premier alinéa		Article 214, paragraphe 2
Article 121, paragraphe 3, premier alinéa		Article 214, paragraphe 3
Article 121, paragraphe 4		Article 214, paragraphe 4
Article 121 *bis*		Article 215
Article 8, paragraphe 3, points a) à c)		Annexe I, points 1), 2) et 3)
Article 8, paragraphe 3, points d) à i)		Annexe I, points 6) à 12)
Article 8, paragraphe 3, points i *bis*) à m)		Annexe I, points 14) à 20)
Article 9		Annexe I, point 22)
Annexe I		Annexe II
Article 49, paragraphe 2		Annexe IV, point 1
Article 49, paragraphe 2		Annexe IV, point 4
Article 49, paragraphe 3, premier alinéa		Annexe IV, point 5
Article 50, paragraphe 1		Annexe IV, point 6
Article 50, paragraphe 2, premier alinéa		Annexe IV, point 7
Article 54		Article 65; annexe V
Article 11		Annexe VI
Article 59		Annexe VII, points 1) à 7)