Journal officiel
de l'Union européenne

FR
Série C

C/2024/1443

14.2.2024

COMMUNICATION DE LA COMMISSION

Orientations à l'intention des demandeurs – Médicaments vétérinaires

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(C/2024/1443)

Table des matières

Page

INTRODUCTION 3

1. MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE 3

1.1. Définition 3

1.2. Classification 5

1.3. Production industrielle et processus industriel 5

2. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 6

2.1. Autorisations de mise sur le marché octroyées en application d'une procédure nationale 7

2.2. Autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée 8

2.3. Notions de «demandeur» et de «titulaire d'une autorisation de mise sur le marché» 9

2.4. Nom inventé d'un médicament vétérinaire 9

2.5. Conditionnements combinés 10

2.6. Validité de l'autorisation de mise sur le marché 10

3. DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 11

3.1. Principes généraux et exigences 11

3.2. Demandes fondées sur une documentation technique exhaustive 12

3.3. Demandes fondées sur l'article 23 («marchés limités») 12

3.3.1. Notion de marchés limités 12

3.3.2. Exigences pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 23 12

3.3.3. Existence de besoins médicaux non satisfaits 13

3.3.4. Exigences en matière de données 14

3.3.5. Informations sur le médicament 14

3.3.6. Validité de l'autorisation de mise sur le marché et réexamen 14

3.3.7. Conversion en autorisation de mise sur le marché standard 14

3.3.8. Coexistence d'autorisations octroyées sur la base de la soumission au titre de l'article 23 et d'autorisations accordées au titre d'autres bases juridiques 15

3.4. Demandes fondées sur l'article 25 («circonstances exceptionnelles») 15

3.5. Demandes fondées sur l'article 18 («demandes portant sur un médicament générique») 16

3.5.1. Considérations générales 16

3.5.2. Médicaments vétérinaires biologiques 18

3.5.3. Demandes portant sur un médicament générique introduites par les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché pour le médicament vétérinaire de référence 18

3.5.4. Médicament vétérinaire de référence 18

3.5.5. Autres particularités des demandes fondées sur l'article 18 23

3.6. Demandes fondées sur l'article 19 («demandes portant sur un médicament hybride») 24

3.6.1. Considérations générales 24

3.6.2. Exigences en matière de données 24

3.7. Demandes relatives aux médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives («associations fixes») 25

3.8. Demandes fondées sur l'article 21 («demandes fondées sur un consentement éclairé») 25

3.9. Demandes fondées sur l'article 22 («demandes bibliographiques») 27

4. CYCLE DE VIE DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ 29

4.1. Actualisation continue 29

4.2. Modifications 30

5. PROTECTION DE LA DOCUMENTATION TECHNIQUE 31

5.1. Principes généraux 31

5.2. Même autorisation de mise sur le marché aux fins de l'application des règles de protection de la documentation technique 32

5.3. Fixation de la période de protection de la même autorisation de mise sur le marché 34

5.4. Protection d'autres documentations techniques 35

5.4.1. Indications: 35

5.4.2. Essais d'innocuité et études de résidus, études précliniques et essais cliniques concernant les limites maximales de résidus («LMR»): 38

5.4.3. Modifications de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou du dosage qui ont démontré une réduction de la résistance aux antimicrobiens ou aux antiparasitaires ou une amélioration du rapport bénéfice/risque: 38

5.5. Innovation par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées en vertu des articles 18 et 19 38

5.5.1. Documentation technique à l'appui d'un nouveau dosage, d'une nouvelle forme pharmaceutique, d'une nouvelle voie d'administration ou d'une nouvelle espèce cible: 39

5.5.2. Documentation technique à l'appui d'une nouvelle indication: 40

5.6. Protection de la documentation technique pour les autorisations de mise sur le marché octroyées avant le 28 janvier 2022 40

6. PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT ET CONSIDÉRATIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ HUMAINE 42

6.1. Évaluation des risques pour l'environnement 42

6.2. Informations sur le médicament et mesures d'atténuation des risques 42

6.3. Substances actives persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (vPvB) 42

ANNEXE — GLOSSAIRE 44

INTRODUCTION

Le règlement (UE) 2019/6 ([1]) (ci-après le «règlement») s'applique au sein de l'Union aux médicaments vétérinaires depuis le 28 janvier 2022 ([2]). Le règlement, qui a abrogé la directive 2001/82/CE, a modifié en profondeur le cadre réglementaire régissant les médicaments vétérinaires dans le but d'ériger un environnement réglementaire mieux adapté aux caractéristiques spécifiques du secteur vétérinaire et de contribuer à la réalisation des objectifs suivants:

— assurer la protection de la santé humaine et animale ainsi que de l'environnement;

— améliorer le fonctionnement du marché intérieur;

— accroître la disponibilité des médicaments vétérinaires;

— encourager la recherche et l'innovation;

— réduire la charge administrative; et

— faire face au risque pour la santé publique que pose la résistance aux antimicrobiens (RAM).

Les objectifs susmentionnés devraient donc sous-tendre l'application et l'interprétation du règlement.

La Commission a élaboré le présent document en concertation avec les autorités compétentes des États membres et l'Agence européenne des médicaments (ci-après l'«Agence») afin d'aider les parties prenantes à se mettre en conformité avec les obligations qui leur incombent en vertu du règlement. La Cour de justice de l'Union européenne est seule compétente pour donner une interprétation du droit de l'Union faisant autorité.

1. MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

1.1. Définition

Aux termes de l'article 4, point 1, du règlement, une substance (ou une association de substances) doit être considérée comme un «médicament vétérinaire» dès lors qu'elle remplit au moins l'une des conditions suivantes:

a) elle est présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales;

b) elle a pour but d'être utilisée chez l'animal ou de lui être administrée en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique;

c) elle a pour but d'être utilisée sur des animaux en vue d'établir un diagnostic médical;

d) elle a pour but d'être utilisée pour l'euthanasie d'animaux.

Il s'ensuit que la définition d'un «médicament vétérinaire» énoncée dans le règlement correspond à la définition formulée dans la directive 2001/82/CE, à ceci près que les substances ou associations de substances destinées à être utilisées pour l'euthanasie d'animaux sont désormais considérées comme des médicaments vétérinaires au titre du règlement et, partant, soumises aux règles et procédures prévues par ce dernier. L'élargissement de la définition d'un «médicament vétérinaire» aux substances (ou associations de substances) destinées à être utilisées pour l'euthanasie explique pourquoi, dans le contexte de la définition du «rapport bénéfice/risque», le règlement renvoie aux «effets positifs» et n'utilise plus les termes «effets thérapeutiques positifs», employés dans la directive 2001/82/CE. Afin de dissiper toute ambiguïté, il convient de préciser que le concept de «bénéfice» visé par le règlement devrait continuer à être interprété à l'aune de la définition du «médicament vétérinaire», comme expliqué ci-dessous.

Médicaments vétérinaires par présentation

Le critère de présentation prévu à l'article 4, point 1 a), du règlement vise à protéger l'acheteur/utilisateur du médicament vétérinaire en empêchant que des médicaments dépourvus de tout effet thérapeutique soient, dans un but commercial, présentés comme des médicaments vétérinaires par le fabricant ou le vendeur ([3]).

([1]) Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (JO L 4 du 7.1.2019, p. 43).
([2]) Sous réserve des dispositions transitoires qui y sont prévues.
([3]) Voir, par exemple, arrêt du 28 octobre 1992, *Ter Voort*, C-219/91, EU:C:1992:414.

Dans ce contexte, un médicament est «présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives» lorsqu'il est «décrit» ou «recommandé» expressément comme tel, éventuellement au moyen d'étiquettes, de notices et/ou d'une présentation orale. Il y a également lieu d'estimer qu'un médicament est «présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives» dès lors que tout consommateur moyennement avisé a l'impression que le médicament en question devrait, compte tenu de sa présentation, avoir les propriétés d'un médicament ([4]).

Toutefois, la forme extérieure donnée à un produit ne saurait, bien qu'elle constitue un indice sérieux de l'intention du vendeur ou du fabricant de le commercialiser en tant que médicament vétérinaire, constituer un indice exclusif et déterminant sous peine d'englober certains produits d'alimentation traditionnellement présentés sous des formes analogues à celles des médicaments et de les faire ainsi relever de la définition d'un médicament ([5]).

Médicaments vétérinaires par fonction

Contrairement à la définition d'un médicament vétérinaire par présentation, dont l'interprétation large a pour objet de préserver les acheteurs/utilisateurs des produits n'ayant pas l'efficacité qu'ils sont en droit d'attendre, la définition d'un médicament vétérinaire par fonction, énoncée à l'article 4, point 1 b), du règlement, tend à englober uniquement les produits conçus pour être utilisés chez les animaux en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques et dont les propriétés pharmacologiques, immunologiques et/ou métaboliques ont été scientifiquement établies.

Il convient de garder à l'esprit la jurisprudence de la Cour de justice de l'Union européenne dans le cadre de l'application de la définition d'un médicament vétérinaire par fonction:

— fin thérapeutique: le fait qu'un médicament puisse être prescrit à des «fins thérapeutiques» constitue un élément déterminant aux fins de la classification de celui-ci comme un médicament vétérinaire par fonction. Inversement, en l'absence de toute utilisation, même potentielle, du produit concerné pour le traitement d'un état pathologique reconnu, la condition relative à l'existence d'effets bénéfiques sur la santé ne sera pas remplie. Par conséquent, la qualification de médicament vétérinaire par fonction exige de pouvoir constater une capacité potentielle du produit concerné à induire un bénéfice précis pour la santé. Si tel n'est pas le cas, le produit ne pourra pas être considéré comme un médicament vétérinaire. En outre, il y a lieu de relever que, si ce bénéfice peut résulter d'une amélioration de l'apparence, une telle appréciation ne saurait procéder d'une appréciation subjective, mais devra reposer sur un constat scientifique ([6]).

— Effet notable: Certains produits généralement reconnus comme denrées alimentaires peuvent avoir une incidence sur les fonctions physiologiques, voire être utilisés à certaines fins thérapeutiques. Afin que soit préservé l'effet utile du critère fonctionnel dans la définition d'un «médicament vétérinaire», il n'est pas suffisant qu'un produit ait des propriétés bénéfiques pour la santé en général. Par ailleurs, un produit dont l'incidence sur les fonctions physiologiques ne dépasse pas les effets qu'une denrée alimentaire consommée en quantité raisonnable peut avoir sur ces fonctions n'a pas d'effet significatif sur le métabolisme et ne saurait, dès lors, être qualifié de produit capable de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques ([7]).

Médicaments vétérinaires à usage zootechnique

Un médicament vétérinaire à usage zootechnique est un produit administré à un animal en bonne santé pour une indication en lien avec le système reproductif, y compris la synchronisation du cycle œstral, l'interruption d'une gestation non souhaitée ou la préparation des donneuses et des receveuses à l'implantation d'embryons. Les produits pouvant être qualifiés de médicaments vétérinaires à usage zootechnique étaient couverts par la directive 2001/82/CE et restent couverts par le règlement, étant donné que la définition d'un «médicament vétérinaire» est inchangée à cet égard.

Médicaments vétérinaires utilisés en vue d'établir un diagnostic médical

Conformément à l'article 4, point 1 c), du règlement, les produits utilisés chez les animaux en vue d'établir un diagnostic médical sont classifiés comme des médicaments vétérinaires.

([4]) Voir, par exemple, arrêt dans l'affaire C-219/91, mentionné ci-dessus.
([5]) Voir, par exemple, arrêt du 15 novembre 2007, *Commission/Allemagne*, C-319/05, EU:C:2007:678.
([6]) Voir, par exemple, arrêt du 13 octobre 2022, *M2Beauté Cosmetics*, C-616/20, EU:C:2022:781.
([7]) Voir, par exemple, l'arrêt dans l'affaire C-319/05 mentionné ci-dessus.

Médicaments vétérinaires utilisés pour l'euthanasie

Conformément à l'article 4, point 1 d), du règlement, les produits utilisés pour l'euthanasie sont classifiés comme des médicaments vétérinaires.

1.2. **Classification**

Une condition préalable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché au titre du règlement est que le produit en question doit être un médicament vétérinaire.

La question de savoir si le produit pour lequel une autorisation de mise sur le marché est demandée relève de la définition d'un «médicament vétérinaire» n'est pas spécifiquement étudiée au cours de la phase de validation. Ainsi, il est conseillé aux demandeurs éventuels qui ne sont pas certains qu'un produit puisse être qualifié de médicament vétérinaire de se tourner vers les autorités compétentes concernées (dans le cas de demandes potentielles dans le cadre de la procédure centralisée, il convient de consulter l'Agence).

L'article 144 du règlement charge le groupe de coordination institué par l'article 142 de publier des recommandations à l'intention des États membres sur la question de savoir si un médicament vétérinaire particulier ou un groupe de médicaments vétérinaires doit être considéré comme un médicament vétérinaire relevant dudit règlement ([8]). En outre, selon l'article 3, paragraphe 2, du règlement, la Commission peut décider qu'un produit spécifique ou un groupe de produits doit être considéré comme un médicament vétérinaire. Ces décisions sont contraignantes pour tous les États membres.

1.3. **Production industrielle et processus industriel**

Bien que l'article 2, paragraphe 1, du règlement, dispose que ledit règlement s'applique aux médicaments vétérinaires préparés industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel, la notion de «préparation industrielle» ou de «processus industriel» n'est pas comprise dans la définition d'un «médicament vétérinaire». Les médicaments vétérinaires qui n'ont pas été préparés industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ne relèvent pas du règlement, mais ils peuvent être soumis à des dispositions nationales applicables aux médicaments vétérinaires.

Les notions de préparation industrielle et de processus industriel doivent être interprétées en considération des objectifs poursuivis par la législation de l'Union relative aux médicaments vétérinaires et du besoin de prévenir l'apparition de thérapies dangereuses et inefficaces. Plus particulièrement, la Cour de justice a relevé que les termes «préparés industriellement» et «fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel» ne sauraient faire l'objet d'une interprétation restrictive et que ces termes doivent donc inclure, à tout le moins, toute préparation ou fabrication dans laquelle intervient un processus industriel. Un tel processus se caractérise en général par une succession d'opérations, qui peuvent, notamment, être mécaniques ou chimiques, afin d'obtenir un produit standardisé, en quantités significatives ([9]).

Il s'ensuit que la normalisation est une caractéristique typique d'un processus industriel. Qui plus est, si l'on peut estimer qu'une activité ponctuelle ou sporadique ne relève pas du champ d'application du règlement, la fabrication régulière d'un médicament vétérinaire ou des activités promotionnelles entreprises en vue d'accroître la demande pour un médicament vétérinaire sont des éléments pouvant porter à croire que d'importantes quantités sont produites et que de telles activités tombent sous le coup du règlement.

Il est recommandé aux parties prenantes qui œuvrent au développement ou à la fabrication de médicaments vétérinaires, et qui jugent que leurs activités ne sont pas régies par le règlement parce qu'elles n'impliquent aucune préparation industrielle ni aucun procédé industriel, de consulter les autorités nationales compétentes des États membres dans lesquels elles entendent commercialiser le médicament vétérinaire en question.

L'élaboration d'une préparation officinale ou magistrale dans une pharmacie n'est soumise qu'aux dispositions énoncées au chapitre VII du règlement ([10]).

([8]) Voir l'article 144, point d), du règlement.
([9]) Voir arrêt du 16 juillet 2015, *Abcur*, C-544/13, EU:C:2015:481.
([10]) Voir article 2, paragraphe 6, du règlement.

2. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Un médicament vétérinaire ne peut être mis sur le marché de l'Union que lorsqu'une autorisation de mise sur le marché a été octroyée par l'autorité compétente d'un État membre pour son propre territoire (autorisation de mise sur le marché en application d'une procédure nationale) ou par la Commission (autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée), cette dernière étant valable dans tous les États membres. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être établi dans l'Union. Les organisations à but non lucratif peuvent également être titulaires d'autorisations de mise sur le marché.

Une autorisation de mise sur le marché définit les conditions dans lesquelles la commercialisation d'un médicament vétérinaire est autorisée. Une autorisation de mise sur le marché se compose:

i) d'une décision octroyant l'autorisation de mise sur le marché, émise par l'autorité compétente concernée; et

ii) d'un dossier technique renfermant les données fournies par le demandeur au titre de l'article 8 et de l'annexe II du règlement.

L'utilisation de médicaments vétérinaires en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché n'est autorisée que dans les conditions définies aux articles 112 à 114 du règlement.

Les autorités compétentes nationales peuvent, dans les circonstances spécifiques prévues par le règlement, permettre l'utilisation sur leur territoire de médicaments vétérinaires ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché valable sur ledit territoire ([11]). Par ailleurs, la mise sur le marché de certains médicaments vétérinaires homéopathiques est subordonnée à l'enregistrement de ces médicaments (plutôt qu'à une autorisation), conformément au chapitre V du règlement ([12]).

Enfin, les États membres peuvent interdire la fabrication, l'importation, la distribution, la possession, la vente, la délivrance ou l'utilisation de médicaments vétérinaires immunologiques sur leur territoire (ou une partie de celui-ci) dans certaines circonstances ([13]).

Espace économique européen (EEE)

Avec les 27 États membres de l'Union européenne, la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein forment l'EEE. À travers l'accord EEE, ces pays ont adopté l'ensemble de l'acquis de l'Union en ce qui concerne les médicaments vétérinaires et sont, de ce fait, parties aux procédures de l'Union. Toute référence faite à l'Union ou aux États membres dans le présent chapitre doit être comprise comme englobant la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein. À titre d'exemple, dès lors qu'il est fait mention du fait qu'un demandeur est établi dans l'Union, cela comprend donc la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein.

Les actes juridiquement contraignants de l'Union (par exemple, les décisions de la Commission) ne confèrent pas de droits et n'imposent pas d'obligations directement; ils doivent d'abord être transposés au travers d'actes juridiquement contraignants en Norvège, en Islande et au Liechtenstein. Aux termes de la décision n° 371/2021 du Comité mixte de l'EEE, lorsque l'Union prend des décisions relatives à l'autorisation de médicaments vétérinaires, la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein prendront des décisions correspondantes sur la base d'actes applicables.

En outre, les autorisations de mise sur le marché octroyées par la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein peuvent faire l'objet de procédures de reconnaissance mutuelle et de reconnaissance ultérieure, de la même manière que les autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres.

Liechtenstein

Depuis le 1er décembre 2010, un traité portant sur la reconnaissance automatique des autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure décentralisée lie le Liechtenstein et l'Autriche ([14]). Ce traité permet au Liechtenstein d'utiliser les autorisations de mise sur le marché octroyées par l'Autriche, à condition que les demandeurs aient indiqué le Liechtenstein comme État membre concerné dans leur formulaire de demande remis avec les demandes dans le cadre des procédures décentralisées, de reconnaissance mutuelle ou de reconnaissance ultérieure. Au terme des procédures, l'Autriche octroiera les autorisations qui seront reconnues par le Liechtenstein. Cette autorisation de mise sur le marché peut être réputée avoir été octroyée conformément à l'acquis pharmaceutique aux fins de la législation de l'Union et, plus particulièrement, peut être regardée comme un point de départ pour l'application des règles relatives à la protection de la documentation technique au sein de l'Union.

([11]) Voir article 5, paragraphe 6, article 110, paragraphes 2 et 3, et article 116 du règlement.
([12]) Voir article 2, paragraphe 5, lu conjointement avec l'article 86, du règlement.
([13]) Voir article 110, paragraphe 1, du règlement.
([14]) Abkommen zwischen der Österreichischen Bundesregierung und der Regierung des Fürstentums Liechtenstein betreffend die automatische Anerkennung von in Österreich zugelassenen bzw. registrierten Human- und Tierarzneimitteln in Liechtenstein (Federal Law Gazette BGBl. III Nr. 126/2010).

En vertu d'un accord bilatéral conclu entre la Suisse et le Liechtenstein, une autorisation de mise sur le marché délivrée en Suisse est automatiquement valable au Liechtenstein. Toutefois, cette reconnaissance ne produit aucun effet en dehors de l'union douanière entre la Suisse et le Liechtenstein. En conséquence, une autorisation de mise sur le marché octroyée par les autorités suisses et reconnue au Liechtenstein ne peut être réputée avoir été octroyée conformément à l'acquis pharmaceutique aux fins de la législation de l'Union et, plus particulièrement, ne peut être regardée comme un point de départ pour l'application des règles relatives à la protection de la documentation technique au sein de l'Union.

Monaco

Le 1er mai 2004, un accord entre l'Union et la Principauté de Monaco est entré en vigueur ([15]). Sur la base de cet accord et des accords spéciaux conclus le 6 janvier 2003 entre la France et la Principauté de Monaco, les autorités françaises endossent le rôle d'autorités compétentes en ce qui concerne l'application de la législation sur les médicaments vétérinaires aux produits fabriqués à Monaco. Les autorités françaises sont responsables de l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour Monaco et mènent des inspections sur les sites monégasques de fabrication de médicaments vétérinaires. Les lots en provenance de Monaco doivent être considérés comme des lots ayant déjà été soumis à des contrôles dans un État membre et, de ce fait, ne doivent pas faire l'objet de contrôles complémentaires et de recontrôles. Les lots libérés sur les sites de fabrication monégasques peuvent être regardés comme ayant été libérés en France.

Royaume-Uni (Irlande du Nord)

Conformément à l'accord sur le retrait du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord de l'Union européenne et de la Communauté européenne de l'énergie atomique, et plus particulièrement à l'article 5, paragraphe 4, et au point 20 de l'annexe 2 du cadre de Windsor ([16]), le règlement (UE) 2019/6 ainsi que les actes juridiques de l'Union qui mettent en œuvre, complètent, modifient ou remplacent cet acte juridique s'appliquent au Royaume-Uni et sur son territoire en ce qui concerne l'Irlande du Nord.

2.1. **Autorisations de mise sur le marché octroyées en application d'une procédure nationale**

Les autorités compétentes des États membres sont responsables de l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires qui sont mis sur le marché sur leur territoire, à l'exception des médicaments vétérinaires pour lesquels une autorisation a été accordée par la Commission («autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée»).

Afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché en application d'une procédure nationale, il faut présenter une demande à l'autorité compétente d'un État membre. Une demande d'autorisation de mise sur le marché ne peut cependant pas être introduite dans un État membre lorsque le même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché a déposé une demande ou s'est vu accorder une autorisation de mise sur le marché pour le même médicament vétérinaire par un autre État membre ou au titre de la procédure centralisée ([17]).

Lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché octroyée dans un État membre souhaite demander une autorisation pour le même médicament vétérinaire dans un ou plusieurs autres États membres, ce titulaire doit introduire une demande dans les États membres concernés en recourant à la procédure de reconnaissance mutuelle ([18]). Un minimum de six mois doit s'écouler entre la décision d'octroyer l'autorisation de mise sur le marché en application d'une procédure nationale et le dépôt d'une demande de reconnaissance mutuelle ([19]).

Si aucune autorisation de mise sur le marché pour le médicament vétérinaire concerné n'a été octroyée au demandeur au sein de l'Union, ce dernier peut recourir à la procédure décentralisée et présenter une demande dans tous les États membres dans lesquels il souhaite obtenir une autorisation de mise sur le marché simultanément et choisir l'un d'entre eux comme État membre de référence ([20]).

([15]) Décision 2003/885/CE du Conseil du 17 novembre 2003 relative à la conclusion de l'accord sur l'application de certains actes communautaires au territoire de la Principauté de Monaco (JO L 332 du 19.12.2003, p. 42).

([16]) Déclaration commune no 1/2023 de l'Union et du Royaume-Uni au sein du comité mixte institué par l'accord sur le retrait du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord de l'Union européenne et de la Communauté européenne de l'énergie atomique du 24 mars 2023 (JO L 102 du 17.4.2023, p. 87).

([17]) Voir article 8, paragraphe 6, du règlement.

([18]) Voir article 46, paragraphe 2, article 48, paragraphe 2, et article 51, du règlement.

([19]) Voir article 52, paragraphe 3, du règlement.

([20]) Voir articles 48 à 50 du règlement.

Après l'achèvement d'une procédure décentralisée ou d'une procédure de reconnaissance mutuelle, l'autorisation de mise sur le marché peut être étendue à d'autres États membres en vertu de la procédure de reconnaissance ultérieure prévue à l'article 53 du règlement.

2.2. **Autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée**

La procédure d'autorisation de mise sur le marché centralisée est obligatoire pour les médicaments vétérinaires suivants:

— les médicaments vétérinaires élaborés au moyen de la technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant, de l'expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, et des méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux;

— les médicaments vétérinaires destinés principalement à être utilisés en tant que promoteurs de performance (accélération de la croissance ou augmentation du rendement);

— les médicaments vétérinaires contenant une nouvelle substance active qui n'a pas encore été autorisée en tant que médicament vétérinaire dans l'Union;

— les médicaments vétérinaires contenant des tissus ou cellules allogéniques issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire ou consistant en de tels tissus ou cellules, sauf s'ils sont composés exclusivement de composants sanguins; et

— les médicaments vétérinaires de thérapie innovante ([21]), sauf s'ils sont composés exclusivement de composants sanguins.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de procéder à une évaluation scientifique en dehors de la phase de validation en vue de déterminer si un médicament vétérinaire relève de la procédure centralisée obligatoire. Cependant, si, au cours de la procédure d'évaluation d'une demande introduite auprès des autorités nationales compétentes, il devient évident que le médicament vétérinaire relève de la procédure centralisée, la procédure nationale ne peut se poursuivre ([22]). Par conséquent, les demandeurs potentiels sont invités à consulter les autorités compétentes concernées avant de présenter une demande au titre de la procédure nationale s'ils ne sont pas certains qu'un médicament vétérinaire soit susceptible de relever de la procédure centralisée.

Par ailleurs, les demandeurs peuvent opter pour la procédure centralisée pour tout autre médicament vétérinaire, y compris pour les génériques de médicaments autorisés au niveau national, pour autant que le demandeur n'ait pas déjà bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché en application de la procédure nationale pour le même médicament vétérinaire octroyée par un État membre ([23]).

En vertu de la procédure centralisée, la demande d'autorisation de mise sur le marché est introduite auprès de l'Agence. L'évaluation scientifique est réalisée par le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) de l'Agence, et un avis scientifique est rédigé. L'avis est envoyé à la Commission, qui prend une décision après consultation du comité des médicaments à usage vétérinaire (qui se compose des représentants des États membres et est présidé par la Commission).

Une autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée est valable dans toute l'Union et confère les mêmes droits et impose les mêmes obligations dans chacun des États membres qu'une autorisation de mise sur le marché octroyée par un État membre.

Interaction entre les procédures nationales et centralisées

Le recours à la procédure nationale et à la procédure centralisée pour un même médicament vétérinaire par le même titulaire/demandeur d'une autorisation de mise sur le marché n'est pas possible ([24]).

([21]) Aux termes de l'article 4, point 43, du règlement, un médicament vétérinaire de thérapie innovante comprend les médicaments vétérinaires spécifiquement conçus pour la thérapie génique, la médecine régénérative, l'ingénierie des tissus, la thérapie par les produits sanguins ou par les phages, ainsi que d'autres médicaments issus des nanotechnologies ou toute autre thérapie considérée comme un domaine émergent en médecine vétérinaire.

([22]) Voir article 46, paragraphe 2, et article 48, paragraphe 2, du règlement.

([23]) Voir article 42, paragraphe 4, du règlement.

([24]) Au titre de l'article 8, paragraphe 6, lorsqu'il dépose une demande au titre d'une procédure nationale, le demandeur est tenu de fournir une déclaration attestant qu'il n'a pas introduit de demande dans un autre État membre ou dans l'Union et qu'aucune autorisation de mise sur le marché n'a été octroyée dans un autre État membre ou dans l'Union. Qui plus est, dans le respect de l'article 42, paragraphe 4, une autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée ne peut être octroyée si une autre autorisation de mise sur le marché a déjà été délivrée pour ce médicament vétérinaire dans un État membre.

Les cas de figure suivants sont toutefois possibles:

— Les demandes fondées sur les articles 18 et 19 peuvent être présentées à l'Agence pour les médicaments vétérinaires génériques et hybrides se rapportant à un médicament vétérinaire de référence ayant été autorisé au titre de la procédure nationale (y compris en application d'une procédure décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou de reconnaissance ultérieure), pour autant que le demandeur ne détienne pas une autorisation de mise sur le marché pour le même médicament vétérinaire, octroyée au niveau national.

— Les demandes fondées sur les articles 18 et 19 peuvent être introduites auprès des autorités nationales compétentes (y compris en application de la procédure décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou de reconnaissance ultérieure) pour les médicaments génériques et hybrides se rapportant à un médicament vétérinaire de référence ayant été autorisé au titre de la procédure centralisée, à l'exception des médicaments vétérinaires énumérés à l'article 42, paragraphe 2, points a), b), d) et e) (lorsqu'il est obligatoire de détenir une autorisation de mise sur le marché octroyée en application de la procédure centralisée), pour autant que le demandeur ne détienne pas une autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée pour le même médicament vétérinaire.

— Une double autorisation de mise sur le marché peut être obtenue en application de la procédure centralisée si l'autorisation de mise sur le marché initiale a été accordée au titre de la procédure centralisée. Pareillement, une double autorisation de mise sur le marché peut être obtenue en application d'une procédure nationale si l'autorisation de mise sur le marché initiale a été octroyée au titre d'une procédure nationale. Cependant, il est impossible de demander une double autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée si l'autorisation initiale a été délivrée par les autorités nationales compétentes, ou de demander une double autorisation de mise sur le marché en application d'une procédure nationale si l'autorisation initiale a été accordée en application de la procédure centralisée.

2.3. **Notions de «demandeur» et de «titulaire d'une autorisation de mise sur le marché»**

Un «demandeur» et un «titulaire d'une autorisation de mise sur le marché» peuvent être des entités physiques ou juridiques. Néanmoins, aux fins de l'application de la législation relative aux médicaments vétérinaires, le fait d'être doté d'une personnalité juridique distincte n'implique pas nécessairement que chaque entité peut être considérée comme un demandeur distinct ou un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché distinct. On peut ainsi relever que:

— les demandeurs et les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché faisant partie du même groupe de sociétés ou étant sous le contrôle de la même entité physique ou juridique doivent être regardés comme une entité unique; et

— les demandeurs et les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ne faisant pas partie du même groupe de sociétés et n'étant pas sous le contrôle de la même entité physique ou juridique doivent être considérés comme un seul demandeur/titulaire d'une autorisation de mise sur le marché s'ils ont passé des accords tacites ou explicites relatifs à la commercialisation du même médicament vétérinaire. Cela inclut non seulement les cas de commercialisation conjointe, mais également les situations dans lesquelles une partie concède à l'autre partie le droit de commercialiser le même médicament vétérinaire moyennant le paiement de redevances ou d'autres considérations.

2.4. **Nom inventé d'un médicament vétérinaire**

Une autorisation de mise sur le marché est octroyée à un seul titulaire d'une autorisation, qui est responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire. L'autorisation de mise sur le marché comporte le nom du médicament vétérinaire, qui peut être soit un nom inventé unique, soit une dénomination commune ou scientifique (si elle est disponible, la dénomination commune internationale de la ou des substances actives) accompagnée d'une marque commerciale ou du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Le nom inventé ou la marque commerciale proposé(e) doit être choisi(e) minutieusement, compte tenu de l'objectif poursuivi par le règlement, qui est d'assurer la protection de la santé humaine et animale ainsi que de l'environnement. Les demandeurs devraient donc s'abstenir de choisir tout nom inventé ou marque commerciale susceptible d'être préjudiciable à la santé publique et animale ou à l'environnement, par exemple en induisant l'utilisateur du médicament vétérinaire en erreur quant aux propriétés de ce dernier.

Les demandeurs sont également invités à tenir compte des lignes directrices relatives à l'acceptabilité des noms de médicaments vétérinaires traités selon la procédure centralisée («Guideline on the acceptability of names for veterinary medicinal products processed through the centralised procedure») ([25]) et la version la plus récente mise à jour du «modèle QRD annoté d'informations sur les médicaments vétérinaires» ([26]).

([25]) EMA/328/1998, tel que mis à jour.

([26]) Voir en particulier la section du résumé des caractéristiques du produit relative au nom du médicament vétérinaire (https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/marketing-authorisation/product-information/veterinary-product-information-templates).

L'utilisation du même nom pour un médicament vétérinaire autorisé dans plus d'un État membre est avantageuse, par exemple du point de vue de la pharmacovigilance. En conséquence, pour les demandes en application de la procédure décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou de reconnaissance ultérieure, il est recommandé, dès que cela est possible, d'adopter le même nom pour un médicament vétérinaire donné dans tous les États membres. Si un nom différent est utilisé, il convient que le demandeur en fasse état dans sa lettre d'accompagnement adressée aux autorités compétentes concernées.

2.5. **Conditionnements combinés**

La commercialisation de médicaments vétérinaires distincts au titre de la même autorisation de mise sur le marché ou dans le même conditionnement ne peut être admise que dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il a été démontré qu'il existe des raisons impérieuses de santé animale, ou dans le cas de médicaments vétérinaires immunologiques qui se présentent sous des formes pharmaceutiques distinctes devant être mélangées avant d'être administrées à l'animal. La mise sur le marché d'un conditionnement combiné ne saurait être justifiée par des raisons de commodité ou commerciales.

Dans ce cas de figure, l'introduction d'une demande pour une seule autorisation de mise sur le marché devrait être motivée par le demandeur et approuvée par les autorités nationales compétentes ou, dans le cadre de la procédure centralisée, par l'Agence avant la présentation de la demande.

2.6. **Validité de l'autorisation de mise sur le marché**

Les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires sont valables pendant une durée illimitée, sauf les autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu de l'article 23 ou 25, qui restent valables, respectivement, pendant une période de cinq ans et d'un an ([27]). Les autorisations de mise sur le marché délivrées au titre de l'article 23 ou 25 peuvent être reconduites (voir sections 4.3 et 4.4).

Les autorités nationales compétentes (pour les médicaments autorisés en application d'une procédure nationale) ou la Commission (dans le cas des médicaments autorisés en application de la procédure centralisée) peuvent décider de suspendre, retirer ou modifier une autorisation de mise sur le marché conformément aux conditions énoncées à l'article 130 du règlement et dans le respect desdites conditions. Qui plus est, si un risque survient pour la santé publique ou animale ou pour l'environnement, l'autorité compétente concernée peut exiger la cessation de la fourniture ou le rappel des médicaments vétérinaires dans les conditions prévues à l'article 134. Enfin, des mesures de restriction temporaires peuvent être imposées dans les circonstances établies à l'article 129.

Retrait volontaire des demandes

Les demandeurs peuvent décider de retirer une demande d'autorisation de mise sur le marché avant que son évaluation ne soit achevée, mais ils sont tenus de communiquer les raisons de ce retrait ([28]). Le même principe doit s'appliquer lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché retire une demande de modification avant la fin de l'évaluation de la demande.

L'autorité compétente nationale ou l'Agence, selon le cas, rend publique l'information selon laquelle la demande d'autorisation de mise sur le marché a été retirée, ainsi que le rapport ou l'avis correspondant, s'il a déjà été rédigé, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale ([29]).

Dans le cas des demandes d'autorisations de mise sur le marché déposées dans plus d'un État membre (en application de la procédure décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou de reconnaissance ultérieure), les demandeurs peuvent retirer leurs demandes ayant trait à certains États membres concernés uniquement. Toutefois, la modification de l'État membre de référence étant impossible au cours de la procédure, cette dernière prend fin dès lors que la demande est retirée dans l'État membre de référence.

Retrait volontaire d'autorisations de mise sur le marché

Si le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché souhaite demander le retrait de cette autorisation, il est tenu d'introduire une demande auprès de l'autorité compétente qui la lui a octroyée, en communiquant les raisons d'une telle demande. Pour les autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée, la demande doit être présentée à l'Agence. Dans le cas des autorisations de mise sur le marché octroyées au titre d'une procédure décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou de reconnaissance ultérieure, la demande doit être formulée auprès des États membres concernés par le retrait volontaire et de l'État membre de référence.

([27]) Voir article 5, paragraphe 2, article 24 et article 27 du règlement.
([28]) Voir article 32, paragraphe 2, du règlement.
([29]) Voir article 32, paragraphe 3, du règlement.

Obligation d'approvisionnement et obligation de communication de la cessation de la commercialisation

Au titre de l'article 58, paragraphe 2, du règlement, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché sont tenus, dans la limite de leurs responsabilités, d'assurer un approvisionnement approprié et continu de leurs médicaments vétérinaires. Si cette obligation n'est pas respectée, les autorités compétentes peuvent retirer l'autorisation de mise sur le marché ([30]). Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché doivent dès lors informer les autorités compétentes concernées s'ils rencontrent des difficultés liées à l'approvisionnement.

Par ailleurs, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché sont tenus de renseigner, dans la base de données sur les médicaments de l'Union, les dates à partir desquelles les médicaments vétérinaires autorisés sont mis sur le marché ainsi que les informations relatives à la disponibilité des médicaments vétérinaires dans chaque État membre concerné ([31]). De plus, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché doivent informer l'autorité compétente qui a accordé cette autorisation de toute mesure qu'ils envisagent de prendre pour cesser la commercialisation d'un médicament vétérinaire avant de prendre ladite mesure, ainsi que des motifs qui la justifient ([32]).

3. DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3.1. Principes généraux et exigences

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché doivent être introduites par voie électronique en utilisant les formats mis à disposition par l'Agence ([33]).

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché doivent comporter la documentation technique nécessaire pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire concerné, conformément aux exigences spécifiques fixées à l'annexe II du règlement. En outre, toutes les demandes doivent comprendre les informations requises en vertu de l'annexe I du règlement, de même qu'un résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance ([34]).

Des informations complémentaires sont exigées pour les demandes concernant des médicaments vétérinaires destinés à des animaux d'une espèce productrice d'aliments ([35]), des médicaments vétérinaires antimicrobiens ([36]) et des médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés («OGM») ou consistant en de tels organismes ([37]).

La documentation technique peut consister en des études d'innocuité et d'efficacité réalisées par le demandeur ainsi qu'en des références bibliographiques.

Indépendamment de la base juridique de la demande, les rapports d'évaluation tels que le rapport européen public d'évaluation (EPAR) pour les autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée, ou des rapports similaires établis par les autorités nationales compétentes pouvant être rendus publics au sein ou en dehors de l'Union ne peuvent être réputés satisfaire aux exigences énoncées à l'annexe II du règlement en tant que tels.

Autorisations de mise sur le marché soumises à des obligations ou à des conditions

Les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires peuvent être soumises à des obligations ou à des conditions précises, le cas échéant, y compris, mais pas exclusivement, dans le cas des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires antimicrobiens et les autorisations de mise sur le marché octroyées au titre de l'article 23 (marchés limités) et de l'article 25 (circonstances exceptionnelles) du règlement.

Dans le cas des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires de thérapie innovante, des études postérieures à l'autorisation peuvent être envisagées au cas par cas. Que ces études postérieures à l'autorisation soient imposées ou non, les demandeurs d'autorisations pour de tels médicaments doivent soumettre un plan de gestion des risques détaillant les mesures prévues pour garantir un suivi adéquat des animaux traités en vue de détecter les signes précoces ou plus tardifs de réactions indésirables et d'obtenir des informations sur l'innocuité et l'efficacité à long terme des médicaments vétérinaires de thérapie innovante concernés ([38]).

([30]) Voir article 130, paragraphe 3, point a), du règlement.
([31]) Voir article 58, paragraphe 6, du règlement.
([32]) Voir article 58, paragraphe 13, du règlement.
([33]) Voir article 6, paragraphe 3, du règlement.
([34]) Voir article 8, paragraphe 1, du règlement.
([35]) Voir article 5, paragraphe 5, et article 8, paragraphe 3, du règlement.
([36]) Voir article 8, paragraphe 2, du règlement.
([37]) Voir article 8, paragraphe 5, du règlement.
([38]) Voir section V.1.1.6 de l'annexe II du règlement.

3.2. **Demandes fondées sur une documentation technique exhaustive**

Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, les demandes doivent comporter une documentation technique exhaustive démontrant la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament grâce aux tests, études précliniques et essais cliniques requis. Les exigences standards en matière de données sont énoncées à la section II (pour les médicaments non biologiques) et à la section III (pour les médicaments biologiques) de l'annexe II; certains ajustements sont applicables pour des types spécifiques de médicaments, comme énoncé à la section V. Tout au long du présent document, les termes «documentation technique exhaustive» renvoient aux exigences en matière de données prévues à ces sections de l'annexe II.

Dans certains cas de figure, les autorisations de mise sur le marché peuvent être octroyées sur la base d'un dossier qui ne contient pas une documentation technique exhaustive (voir sections 4.3 et 4.4). Les demandes fondées (intégralement ou partiellement) sur les données soumises par un demandeur précédent sont également admissibles dans certaines conditions (voir sections 4.5, 4.6 et 4.8).

3.3. **Demandes fondées sur l'article 23 («marchés limités»)**

Lorsqu'un médicament vétérinaire est destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie peu fréquente ou présente dans des aires géographiques limitées, ou qu'il est destiné à des espèces animales autres que les bovins, les moutons élevés pour leur viande, les porcs, les poulets, les chiens et les chats, une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 23 peut être introduite, pour autant que le demandeur prouve que les bénéfices que représente la disponibilité sur le marché du médicament vétérinaire pour la santé animale ou la santé publique l'emportent sur les risques inhérents à l'absence d'une documentation technique exhaustive sur l'innocuité ou l'efficacité ([39]).

3.3.1. ***Notion de marchés limités***

La définition d'un marché limité est formulée à l'article 4, point 29, du règlement. Selon cette définition, les critères non cumulatifs suivants déterminent si des médicaments vétérinaires sont destinés à un marché limité:

— critère relatif à l'indication: un médicament vétérinaire destiné au traitement ou à la prévention de maladies peu fréquentes ou présentes dans des aires géographiques limitées est réputé être destiné à un marché limité;

— critère relatif aux espèces cibles: un médicament vétérinaire destiné à des espèces animales autres que les bovins, les moutons élevés pour leur viande, les porcs, les poulets, les chiens et les chats est réputé être destiné à un marché limité.

Si le critère relatif aux espèces cibles est sans équivoque, le critère relatif à l'indication peut se révéler plus difficile à appliquer dans la pratique, car le seuil à partir duquel on considère que le médicament est destiné à un marché limité est déterminé par la prévalence de la maladie associée à l'indication spécifique revendiquée pour le médicament.

Il convient de s'appuyer sur des critères épidémiologiques, scientifiques ainsi que sur la pratique vétérinaire actuelle pour déterminer si un médicament vétérinaire est destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie peu fréquente ou présente dans des aires géographiques limitées. Il s'ensuit que les demandes pour des indications artificiellement restrictives ne peuvent être acceptées par les autorités compétentes dans le contexte des demandes fondées sur l'article 23. Par exemple, une demande assortie d'une revendication concernant le traitement des ulcères gastriques dus à une cause précise et circonscrite est considérée comme étant artificiellement restreinte, car le produit pourrait aussi bien être utilisé dans le cadre de la pratique vétérinaire actuelle pour le traitement des ulcères gastriques résultant d'étiologies sous-jacentes autres que celle indiquée.

3.3.2. ***Exigences pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 23***

En application de l'article 23 du règlement, les exigences cumulatives suivantes doivent être remplies pour qu'une autorisation de mise sur le marché soit accordée pour un marché limité:

i) **le bénéfice que représente la disponibilité sur le marché du médicament vétérinaire pour la santé animale ou la santé publique l'emporte sur les risques inhérents à l'absence d'une documentation exhaustive**. Dans le cadre de l'interprétation de cette exigence, il est nécessaire de trouver le juste équilibre entre faciliter la disponibilité des médicaments vétérinaires et limiter les risques que ces derniers soient autorisés alors qu'ils présentent un rapport bénéfice/risque défavorable (en raison des incertitudes liées à l'absence d'une documentation technique exhaustive sur l'innocuité ou l'efficacité). Il convient également de tenir compte des principes majeurs soutenant le cadre réglementaire de l'Union pour les médicaments vétérinaires, à savoir le besoin d'assurer un niveau élevé de protection de la santé publique et animale ainsi que de l'environnement.

([39]) Voir article 23 du règlement, lu conjointement avec l'article 4, point 29.

Compte tenu de ce qui précède, on peut estimer que l'exigence prévue à l'article 23, paragraphe 1, point a), est satisfaite lorsque les critères cumulatifs suivants sont respectés:

— le médicament vétérinaire est destiné au traitement, à la prévention ou à l'établissement du diagnostic médical d'une maladie gravement invalidante ou potentiellement mortelle, et

— il existe des besoins médicaux non satisfaits (voir section 4.3.3).

Ces critères peuvent être ajustés sur la base de l'expérience accumulée;

ii) **l'existence d'un rapport bénéfice/risque positif est démontrée.** La définition du rapport bénéfice/risque formulée à l'article 4, point 19, du règlement s'applique à l'ensemble des autorisations de mise sur le marché, y compris celles octroyées en vertu de l'article 23.

3.3.3. *Existence de besoins médicaux non satisfaits*

Aux fins de l'application de l'article 23, on entend par «besoins médicaux non satisfaits» une maladie pour laquelle il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisée dans l'Union ou, même si une telle méthode existe, pour laquelle le médicament vétérinaire concerné apporte un avantage notable. La notion d'«avantage notable» doit se rapporter aux caractéristiques intrinsèques du médicament et il doit être clairement démontré que de telles propriétés intrinsèques ont une incidence positive utile et significative sur l'animal à traiter ou sur la santé publique.

En règle générale, un avantage notable doit normalement consister en une amélioration considérable de l'efficacité ou de l'innocuité clinique, telle qu'un effet sur l'apparition et la durée de la maladie, ou la réduction de la morbidité ou de la mortalité. Dans des circonstances exceptionnelles, des améliorations importantes des soins apportés à l'animal traité peuvent être regardées comme un avantage notable, par exemple si le nouveau médicament vétérinaire est censé remédier à de graves problèmes existants en ce qui concerne l'observation du traitement. Il convient de relever qu'une interprétation restrictive de la notion d'«avantage notable» est de rigueur afin de garantir un haut niveau de santé publique et animale.

Existence d'autres médicaments autorisés:

Dès lors qu'il existe un ou plusieurs médicaments vétérinaires autorisés sur le marché destinés à traiter la maladie en question chez les espèces cibles concernées, on ne saurait affirmer qu'il existe des besoins médicaux non satisfaits. Dans de tels cas, on ne peut accéder à une demande d'autorisation de mise sur le marché introduite au titre de l'article 23 que s'il est prouvé que le médicament concerné présente un avantage notable par rapport aux médicaments vétérinaire existants.

Pour déterminer si un médicament vétérinaire autorisé existe sur le marché ([40]), il y a lieu de tenir compte du fait que, si les autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée sont valables dans toute l'Union, les autorisations de mise sur le marché octroyées en application d'une procédure nationale ne le sont que sur le territoire de l'État membre ayant octroyé lesdites autorisations.

Il découle de ce qui précède que, si un médicament vétérinaire n'a été autorisé que dans un ou quelques États membres, une demande d'autorisation de mise sur le marché fondée sur l'article 23 pourrait, en principe, être envisagée dans les États membres où aucune demande n'a été présentée pour une telle autorisation de mise sur le marché. À cet égard, il est utile de noter qu'une demande fondée sur l'article 23 ne peut servir à contourner une demande en application de la procédure de reconnaissance mutuelle/ultérieure pour des autorisations de mise sur le marché existantes.

Par ailleurs, quand un médicament vétérinaire a déjà été autorisé dans un ou plusieurs États membres pour l'indication concernée chez les espèces cibles en question, l'introduction d'une demande en vertu de l'article 23 dans ces États membres ou en application de la procédure centralisée n'est possible que si un avantage notable du médicament vétérinaire faisant l'objet de la demande est attesté ([41]).

([40]) Dans ce contexte, un médicament vétérinaire autorisé est un médicament vétérinaire pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée.

([41]) Cela s'applique aussi lorsque le médicament vétérinaire concerné relève de la procédure centralisée obligatoire (ces demandes ne peuvent être présentées qu'à l'Agence).

Enfin, compte tenu des incertitudes potentielles pour les médicaments vétérinaires autorisés sur la base d'une documentation technique sur l'innocuité ou l'efficacité qui n'était pas exhaustive, y compris en ce qui concerne la période de validité de ces autorisations de mise sur le marché, on ne saurait estimer qu'il a été définitivement répondu à des besoins médicaux non satisfaits dans le cas d'autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu de l'article 23 ou 25. En conséquence, une demande d'autorisation de mise sur le marché fondée sur l'article 23 ne doit pas être rejetée lorsque les autorisations de mise sur le marché existantes pertinentes pour la prévention, le traitement ou l'établissement du diagnostic de la maladie en question ont été octroyées sur la base de l'article 23 ou 25.

3.3.4. *Exigences en matière de données*

Si certaines données relatives à l'innocuité ou à l'efficacité peuvent être omises, les demandes d'autorisation de mise sur le marché introduites au titre de l'article 23 doivent comporter des données de qualité exhaustives de même qu'un résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance ([42]). Des exigences supplémentaires applicables à des types spécifiques de médicaments vétérinaires restent également applicables aux autorisations de mise sur le marché octroyées au titre de l'article 23 (par exemple des exigences supplémentaires pour les demandes concernant des médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, des médicaments vétérinaires antimicrobiens ou des médicaments vétérinaires contenant des OGM ou consistant en de tels organismes).

Le type de documentation technique à remettre pour démontrer un rapport bénéfice/risque positif doit être déterminé au cas par cas par l'autorité compétente responsable de l'évaluation. Les demandeurs sont invités à contacter l'autorité compétente au sujet du contenu précis du dossier.

3.3.5. *Informations sur le médicament*

L'article 23, paragraphe 2, du règlement, exige que le résumé des caractéristiques du produit («RCP») des médicaments vétérinaires qui ont été autorisés au titre de l'article 23 indique clairement que seule une évaluation limitée de leur innocuité ou de leur efficacité a été réalisée en raison du manque de données exhaustives. En outre, pour ces produits, l'article 35, paragraphe 1, point j), dispose que le RCP comporte la mention suivante: «autorisation de mise sur le marché octroyée pour un marché limité et par conséquent, évaluation fondée sur des exigences en matière de documentation adaptées». En vue de transmettre les informations prévues par ces deux articles, les demandeurs peuvent indiquer la mention suivante:

Autorisation de mise sur le marché octroyée pour un marché limité et par conséquent, évaluation fondée sur des exigences en matière de documentation adaptées. Seule une évaluation limitée de l'innocuité ou de l'efficacité a été réalisée en raison du manque de données exhaustives en matière d'innocuité ou d'efficacité.

3.3.6. *Validité de l'autorisation de mise sur le marché et réexamen*

Les autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu d'une demande fondée sur l'article 23 sont valables cinq ans. La validité de ces autorisations de mise sur le marché peut être prolongée par périodes de cinq ans, autant de fois que souhaité, au moyen d'un réexamen. Les demandes de réexamen doivent démontrer que le médicament vétérinaire concerné est toujours destiné à un marché limité et que les bénéfices que représente la disponibilité sur le marché du médicament vétérinaire pour la santé animale ou la santé publique l'emporte toujours sur les risques inhérents à l'absence d'une documentation technique exhaustive sur l'innocuité ou l'efficacité, conformément à l'article 23, paragraphe 1, points a) et b). Qui plus est, le demandeur est tenu de remettre une évaluation actualisée du rapport bénéfice/risque.

La demande de réexamen doit être présentée à l'autorité compétente ayant octroyé l'autorisation de mise sur le marché initiale (dans le cas d'autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée, la demande doit être introduite auprès de l'Agence), au moins six moins avant la date d'expiration de l'autorisation. Davantage de détails relatifs à la procédure sont fournis à l'article 24 du règlement.

3.3.7. *Conversion en autorisation de mise sur le marché standard*

Une autorisation de mise sur le marché octroyée en vertu de l'article 23 peut être modifiée pour être convertie en autorisation de mise sur le marché standard (valable pour une durée illimitée) dès que les données manquantes relatives à l'innocuité ou à l'efficacité sont soumises ([43]). La présentation des données manquantes doit se faire dans le cadre d'une procédure de modification.

([42]) Voir l'article 8, paragraphe 1, point c), qui s'applique à toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché.
([43]) Voir article 24, paragraphe 6, du règlement.

Si et quand, après l'examen des données soumises, l'autorité compétente concernée arrive à la conclusion que la documentation technique exhaustive a été remise comme il se doit, la mention figurant dans le RCP sur le manque de données exhaustives sera retirée, et la base juridique de l'autorisation de mise sur le marché sera modifiée ([44]).

3.3.8. *Coexistence d'autorisations octroyées sur la base de la soumission au titre de l'article 23 et d'autorisations accordées au titre d'autres bases juridiques*

Conformément à l'article 23, paragraphe 2, du règlement, le RCP des médicaments vétérinaires couverts par les autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu de l'article 23 doit préciser que l'évaluation a été réalisée sur la base d'une quantité de données limitée en matière d'innocuité et d'efficacité. Il est donc impossible qu'une autorisation de mise sur le marché limitée soit accordée en tant que modification d'une autorisation de mise sur le marché octroyée en vertu d'une autre base juridique reposant sur une documentation technique exhaustive. Par exemple, si le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché souhaite élargir les termes d'une autorisation de mise sur le marché existante applicable aux poulets afin d'y inclure les canards sur la base d'une documentation technique qui n'est pas exhaustive, la demande doit être introduite sous la forme d'une demande ponctuelle distincte au titre de l'article 23, et non comme une demande de modification de la première autorisation. Si cette autorisation est accordée, l'autorisation de mise sur le marché limitée relèvera de la même autorisation de mise sur le marché que la première autorisation aux fins de l'application des règles relatives à la protection de la documentation technique.

3.4. **Demandes fondées sur l'article 25 («circonstances exceptionnelles»)**

Dans des circonstances exceptionnelles liées à la santé animale ou publique, les demandeurs peuvent présenter une demande ne comportant pas une documentation technique exhaustive en matière de qualité, d'innocuité ou d'efficacité, pour autant qu'ils démontrent que, pour des raisons objectives et vérifiables, les informations manquantes ne peuvent être fournies. De plus, les demandeurs doivent justifier que les bénéfices que représente la disponibilité immédiate sur le marché du médicament pour la santé animale ou la santé publique l'emportent sur les risques inhérents à l'absence d'une documentation technique exhaustive ([45]).

Si certaines données en matière de qualité, d'innocuité ou d'efficacité peuvent être omises, les demandes d'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles doivent contenir un résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance ([46]). Des exigences supplémentaires applicables à des types spécifiques de médicaments vétérinaires restent également applicables aux autorisations de mise sur le marché octroyées au titre de l'article 25 (par exemple des exigences supplémentaires pour les demandes concernant des médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, des médicaments vétérinaires antimicrobiens ou des médicaments vétérinaires contenant des OGM ou consistant en de tels organismes).

Il convient de relever qu'une autorisation de mise sur le marché ne peut être accordée en application de l'article 25 s'il n'est pas démontré que le rapport bénéfice/risque est positif.

Les autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu de l'article 25 peuvent être subordonnées à l'obligation de procéder à des études postérieures à l'autorisation ou à des obligations spécifiques en matière de rapports. Qui plus est, des conditions ou restrictions, portant notamment sur l'innocuité, peuvent être imposées.

L'article 26, paragraphe 2, exige que le RCP des médicaments vétérinaires autorisés sur la base d'une demande fondée sur l'article 25 indique que seule une évaluation limitée de leur qualité, de leur innocuité ou de leur efficacité a été réalisée en raison du manque de données exhaustives en matière de qualité, d'innocuité ou d'efficacité. Par ailleurs, l'article 35, paragraphe 1, point j), dispose que le RCP porte la mention «autorisation de mise sur le marché en raison de circonstances exceptionnelles et par conséquent, évaluation fondée sur des exigences en matière de documentation adaptées». En vue de transmettre les informations prévues par ces deux articles, les demandeurs peuvent indiquer la mention suivante:

Autorisation de mise sur le marché en raison de circonstances exceptionnelles et par conséquent, évaluation fondée sur des exigences en matière de documentation adaptées. Seule une évaluation limitée de la qualité, de l'innocuité ou de l'efficacité a été réalisée en raison du manque de données exhaustives en matière de qualité, d'innocuité ou d'efficacité.

([44]) Dans la base de données sur les médicaments de l'Union, l'autorisation de mise sur le marché deviendra une *demande complète – nouvelle substance active [article 8 du règlement (UE) 2019/6]* ou une *demande complète – substance active connue [article 8 du règlement (UE) 2019/6]*.
([45]) Voir article 25 du règlement.
([46]) Voir article 8, paragraphe 1, point c), du règlement, qui s'applique à toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché.

Validité de l'autorisation de mise sur le marché et réexamen

Les autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu d'une demande fondée sur l'article 25 sont valables un an. La validité de ces autorisations de mise sur le marché peut être rallongée par périodes d'un an, autant de fois que souhaité. Ces demandes doivent démontrer que les circonstances exceptionnelles liées à la santé animale ou à la santé publique demeurent inchangées. Qui plus est, le demandeur est tenu de remettre une évaluation actualisée du rapport bénéfice/risque.

La demande de réexamen doit être présentée à l'autorité compétente ayant octroyé l'autorisation de mise sur le marché initiale (dans le cas d'autorisations de mise sur le marché accordées en application de la procédure centralisée, la demande doit être introduite auprès de l'Agence), au moins trois moins avant la date d'expiration de l'autorisation. Davantage de détails relatifs à la procédure sont fournis à l'article 27 du règlement.

Conversion en autorisation de mise sur le marché standard

Une autorisation de mise sur le marché octroyée en vertu de l'article 25 peut être modifiée pour être convertie en autorisation de mise sur le marché standard (valable pour une durée illimitée) dès que les données manquantes relatives à la qualité, à l'innocuité ou à l'efficacité sont soumises ([47]). La présentation des données manquantes doit se faire dans le cadre d'une procédure de modification.

Si, après l'examen des données soumises, l'autorité compétente concernée arrive à la conclusion que la documentation technique exhaustive a été remise comme il se doit, la mention figurant dans le RCP sur le manque de données exhaustives sera retirée, et la base juridique de l'autorisation de mise sur le marché sera modifiée ([48]).

3.5. **Demandes fondées sur l'article 18 («demandes portant sur un médicament générique»)**

3.5.1. ***Considérations générales***

L'article 4, point 9, du règlement définit un «médicament vétérinaire générique» comme un «médicament vétérinaire qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament vétérinaire de référence et pour lequel la bioéquivalence avec le médicament vétérinaire de référence a été démontrée».

«Même composition qualitative et quantitative en substances actives»

Les différents sels, esters, éthers, isomères et mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ([49]). Il incombe au demandeur de démontrer que cette différence ne produit aucune incidence considérable sur l'innocuité et l'efficacité de la substance active contenue dans le médicament vétérinaire générique qui fait l'objet de la demande par rapport à l'innocuité et à l'efficacité de la substance active contenue dans le médicament vétérinaire de référence. Lorsque des informations complémentaires portant sur les modifications de la nature de la substance active ne permettent pas de confirmer l'absence de différence majeure en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité, une demande conforme aux exigences énoncées à l'article 19 doit être introduite.

Aucune évaluation des propriétés de la substance active n'est effectuée au cours de la phase de validation. En conséquence, dans les cas où, au cours de l'évaluation d'une demande présentée au titre de l'article 18, il devient évident que, en raison des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité, la substance active contenue dans le médicament vétérinaire faisant l'objet de la demande portant sur un médicament générique ne peut être considérée comme étant la même que celle contenue dans le médicament vétérinaire de référence, la demande ne peut être évaluée en vertu de l'article 18.

Les demandeurs doivent alors retirer la demande ou, s'ils sont en mesure de fournir la documentation technique requise pour démontrer l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire dans le délai imparti pour la procédure en cours, demander une modification de la base juridique de leur demande afin qu'elle puisse être évaluée conformément à l'article 19. La possibilité de demander une modification de la base juridique n'est envisageable que si la quantité de

([47]) Voir article 27, paragraphe 6, du règlement.

([48]) Dans la base de données sur les médicaments de l'Union, l'autorisation de mise sur le marché deviendra une *demande complète – nouvelle substance active [article 8 du règlement (UE) 2019/6]* ou une *demande complète – substance active connue [article 8 du règlement (UE) 2019/6]*.

([49]) Voir article 18, paragraphe 2, du règlement.

données techniques nécessaire pour prouver l'innocuité et l'efficacité est limitée. En revanche, si le volume de documentation technique complémentaire requis pour prouver l'innocuité et l'efficacité est important, les autorités compétentes ne pourront pas évaluer les nouvelles données dans les délais impartis dans le cadre de la procédure en cours, et une nouvelle demande au titre de l'article 19 devra donc être introduite. Qui plus est, les autorités compétentes ne peuvent envisager une modification de la base juridique que lorsqu'une telle demande est présentée avant la date limite de réponse à la première série de questions.

Les demandeurs ne doivent pas oublier que la procédure d'autorisation de mise sur le marché débouchera sur un refus d'octroi de l'autorisation si le demandeur ne parvient pas à démontrer l'innocuité et l'efficacité du médicament dans les délais impartis pour la procédure en cours, et il convient de souligner que la documentation technique à fournir dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en application de l'article 19 peut être importante. Par ailleurs, les demandeurs doivent également tenir compte du fait que, lorsque les modifications de la substance active sont telles que cette dernière doit être considérée comme une substance active différente, l'évaluation à réaliser en vertu de l'article 19 n'est pas adéquate, et une demande conformément à l'article 8 et, le cas échéant, à la section II (pour les médicaments non biologiques) ou à la section III (pour les médicaments biologiques) de l'annexe II doit être présentée.

Par conséquent, il est vivement recommandé aux demandeurs d'examiner minutieusement toutes les différences entre la substance active contenue dans le médicament vétérinaire faisant l'objet de la demande et la substance active contenue dans le médicament vétérinaire de référence avant de présenter leur demande, et de consulter les autorités compétentes, le cas échéant.

Si l'exigence en vertu de laquelle le médicament vétérinaire générique et le médicament vétérinaire de référence ont la même composition qualitative et quantitative s'étend uniquement aux substances actives et non aux autres ingrédients du médicament, les différences en ce qui concerne la composition des excipients ou les impuretés ne doivent pas donner lieu à des différences significatives en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité ([50]).

«Même forme pharmaceutique»

Le critère relatif à la même forme pharmaceutique prévu dans la définition d'un médicament vétérinaire générique est apprécié par rapport aux termes normalisés pour les formes pharmaceutiques établies par la pharmacopée européenne.

Selon la Cour de justice, il convient de tenir compte, aux fins de la détermination de la forme pharmaceutique d'un médicament, de la forme sous laquelle celui-ci est présenté et de la forme sous laquelle il est administré, y compris la forme physique. Dans ce cadre, des médicaments vétérinaires qui se présentent sous la forme d'une solution destinée à être diluée dans de l'eau potable en vue de l'administration peuvent être considérés comme ayant la même forme pharmaceutique, à condition que les différences quant à la forme d'administration n'apparaissent pas significatives d'un point de vue scientifique ([51]).

En outre, l'article 18, paragraphe 3, du règlement, prévoit que les diverses formes pharmaceutiques orales à libération immédiate (ce qui inclurait les comprimés, les gélules, les solutions orales et les suspensions) sont considérées comme étant une même forme pharmaceutique.

«Bioéquivalence»

Des orientations concernant la définition et la démonstration de la bioéquivalence sont disponibles dans les lignes directrices relatives à la réalisation des études de bioéquivalence pour les médicaments vétérinaires («Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products») ([52]), ou dans les lignes directrices relatives aux études de bioéquivalence au niveau sanguin («VICH GL52 Bioequivalence: blood level bioequivalence study») ([53]).

Conformément à l'article 18, paragraphe 1, point a), du règlement, il n'est pas nécessaire de transmettre des études de biodisponibilité si le demandeur peut fournir une justification. Ces dérogations à l'exigence de démontrer la bioéquivalence in vivo doivent être justifiées dans la demande. Pour apprécier le bien-fondé des justifications qu'avance le demandeur, les autorités compétentes tiendront également compte des lignes directrices pertinentes publiées, notamment celles susmentionnées.

([50]) Voir, par exemple, arrêt du 20 janvier 2005, *Smithkline Beecham*, C-74/03, EU:C:2005:39.
([51]) Voir, par exemple, arrêt du 29 avril 2004, *Novartis Pharmaceuticals*, C-106/01, EU:C:2004:245.
([52]) EMA/CVMP/016/2000, tel que mis à jour.
([53]) EMA/CVMP/VICH/751935/2013 – Corr.

Lorsqu'il est impossible de démontrer la bioéquivalence au moyen d'études de biodisponibilité et qu'une dérogation n'est pas applicable, une demande portant sur un médicament hybride fondée sur l'article 19 doit être introduite. Lorsque la bioéquivalence avec un médicament vétérinaire de référence ne peut pas être démontrée, la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité dans le contexte d'une demande présentée en application de l'article 19 peut nécessiter la fourniture d'une documentation technique importante. Les demandeurs sont invités à s'entretenir avec les autorités compétentes en ce qui concerne la documentation technique adéquate à fournir dans ce cas de figure.

3.5.2. ***Médicaments vétérinaires biologiques***

Pour les demandes introduites en vertu de l'article 18, l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire générique sont déterminées par référence au dossier d'un précédent médicament vétérinaire autorisé pour lequel la bioéquivalence est attestée.

La caractérisation des médicaments biologiques étant intrinsèquement liée aux matières premières et de départ, ainsi qu'au procédé de fabrication et à ses contrôles, et étant donné que les détails concernant le procédé de fabrication et de contrôle des médicaments vétérinaires constituent généralement des informations exclusives qui ne sont pas rendues publiques, les demandes portant sur un médicament générique ne sont pas réputées adéquates pour les médicaments vétérinaires biologiques (y compris les médicaments vétérinaires immunologiques). Pour ces médicaments, il convient, en principe, de présenter une demande portant sur un médicament hybride au titre de l'article 19 ([54]).

À cet égard, il est important de noter qu'une demande en application de l'article 18 ne peut être envisagée pour un médicament vétérinaire biologique de référence que si les matières premières et de départ, de même que le procédé de fabrication et les contrôles, du médicament vétérinaire concerné dans la demande sont les mêmes que ceux du médicament vétérinaire de référence. S'il est impossible de le démontrer, il convient de présenter une demande conformément à l'article 19.

3.5.3. ***Demandes portant sur un médicament générique introduites par les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché pour le médicament vétérinaire de référence***

Une demande présentée en vertu de l'article 18 ne peut être introduite en même temps qu'une demande pour le médicament vétérinaire de référence correspondant. En effet, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché pour le médicament vétérinaire de référence peut présenter une demande sur la base de l'article 18 pour son propre médicament vétérinaire (générique), pour autant que toutes les exigences prévues à l'article 18 soient remplies, dont l'exigence en vertu de laquelle la période de protection de la documentation technique a expiré ou doit expirer dans moins de deux ans.

Dans le cas de figure susmentionné, l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence et l'autorisation de mise sur le marché de la version générique dudit médicament relèvent de la même autorisation de mise sur le marché aux fins de l'application des règles relatives à la protection de la documentation technique. Les différences de qualité entre les deux médicaments doivent être expliquées lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament générique est introduite, à moins que le dossier sur la qualité ne soit identique.

En revanche, les demandes fondées sur l'article 21 peuvent être présentées à tout moment après l'octroi de l'autorisation pour le médicament vétérinaire auquel il est fait référence.

3.5.4. ***Médicament vétérinaire de référence***

3.5.4.1. *Autorisations de mise sur le marché pouvant servir de médicaments vétérinaires de référence*

Le terme «médicament vétérinaire de référence» est défini à l'article 4, point 8, du règlement en tant que «*médicament vétérinaire autorisé conformément aux articles 44, 47, 49, 52, 53 ou 54, tels que visés à l'article 5, paragraphe 1, sur la base d'une demande présentée conformément à l'article 8*». Sur la base de cette définition, le médicament vétérinaire de référence peut donc avoir été autorisé en application de la procédure centralisée ou nationale (cela comprend les autorisations de mise sur le marché octroyées dans un seul État membre, de même que les autorisations accordées dans plusieurs États membres au titre d'une procédure décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou de reconnaissance ultérieure).

([54]) Voir annexe II, section IV.1.1, du règlement.

Le médicament vétérinaire de référence doit avoir été autorisé sur la base d'une demande introduite conformément à l'article 8. La notion de «médicament vétérinaire de référence» doit être interprétée à l'aune des objectifs poursuivis par le règlement visant à accroître la disponibilité des médicaments vétérinaires tout en assurant un niveau élevé de protection de la santé publique et animale. Plus de précisions concernant l'interprétation de cette notion de «médicament vétérinaire de référence» sont fournies ci-dessous:

a) Autorisations de mise sur le marché octroyées à la suite de la présentation d'une documentation technique exhaustive

Toute autorisation de mise sur le marché délivrée après la présentation d'une documentation technique exhaustive (voir section 4.2) peut faire office de médicament vétérinaire de référence, à condition que la période de protection de la documentation technique correspondant à l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence ait expiré ou doive expirer dans moins de deux ans. Par souci de clarté, il est important de relever que les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives octroyées en vertu de l'article 20 du règlement peuvent également servir de médicaments vétérinaires de référence.

b) Autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires génériques et hybrides ([55])

En principe, l'innocuité et l'efficacité d'un médicament vétérinaire ne peuvent être établies par référence à un médicament vétérinaire qui étaye lui-même son innocuité et son efficacité en démontrant sa bioéquivalence avec un troisième médicament. En effet, dans une structure «médicament générique d'un médicament générique», on ne saurait supposer un niveau suffisant de bioéquivalence entre le «médicament générique d'un médicament générique» et le médicament vétérinaire de référence initial ([56]). Les exemples qui suivent illustrent cet état de fait:

— médicament A: médicament vétérinaire de référence;

— médicament B: un niveau de bioéquivalence de 80 % avec le médicament A est démontré⇨ autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique;

— médicament C: niveau de bioéquivalence de 80 % avec le médicament B ⇨ le niveau de bioéquivalence entre le médicament C et le médicament A est de 64 %, ce qui ne suffit pas pour prouver l'innocuité et l'efficacité du médicament C.

Un médicament vétérinaire autorisé sur la base de sa bioéquivalence avec un autre médicament ne peut être accepté comme médicament vétérinaire de référence que dans des circonstances exceptionnelles, lorsque le risque de dérive entre les médicaments génériques peut être écarté. Plus particulièrement, cette approche est admissible pour des médicaments qui ont la même composition qualitative en substances actives, relèvent du même développement et appartiennent au même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, comme l'illustrent les exemples suivants:

Exemple 1

— Les formulations A et B sont des solutions orales aqueuses qui ont la même composition qualitative en substances actives et qui ne présentent aucune différence importante dans les excipients. L'unique différence entre les deux formulations concerne la concentration de la substance active.

— La formulation A a été autorisée sur la base de la présentation de la documentation technique correspondante. La formulation B a été autorisée sur la base de sa bioéquivalence avec la formulation A. Les deux formulations relèvent du même développement et ont toujours appartenu au même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché.

— La formulation B peut faire office de médicament vétérinaire de référence dans le cadre d'une demande introduite par un tiers.

Exemple 2

— Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché pour le médicament A (octroyée sur la base de la présentation de la documentation technique correspondante) s'applique ultérieurement à l'autorisation de mise sur le marché générique pour le médicament B, le médicament A étant le médicament vétérinaire de référence.

([55]) La présente section n'aborde pas le cas de figure des indications, espèces cibles, dosages, formes pharmaceutiques ou voies d'administration nouvellement développés par les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique ou hybride et attestés par la documentation technique correspondante. Les demandeurs potentiels qui entendent obtenir une autorisation de mise sur le marché en renvoyant à la documentation technique élaborée par lesdits titulaires (dès lors que la période de protection des données correspondante a expiré ou doit expirer dans moins de deux ans) doivent prendre en considération la section 4.6 et tout particulièrement la sous-section relative aux exigences en matière de données.

([56]) Un niveau de bioéquivalence situé entre 80 et 125 % est généralement considéré comme acceptable, comme l'expliquent les lignes directrices relatives à la réalisation des études de bioéquivalence pour les médicaments vétérinaires.

— Les dossiers sur la qualité pour les médicaments A et B sont identiques.

— Le médicament B peut servir de médicament vétérinaire de référence dans le cadre d'une demande présentée par un tiers, si les lots du médicament A ne sont plus disponibles au sein de l'Union aux fins de la réalisation des études de bioéquivalence.

Exemple 3

— Le médicament A a été développé par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché A (autorisation octroyée sur la base d'une présentation de la documentation technique correspondante). Le médicament B, qui contient la même substance active et se présente sous la même forme pharmaceutique, a été développé indépendamment par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché B (autorisation octroyée également sur la base de la présentation de la documentation technique correspondante).

— Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché A a acheté le médicament B. Toutefois, la bioéquivalence entre les médicaments A et B n'a jamais été démontrée ou évaluée.

— Les médicaments A et B ne peuvent être automatiquement considérés comme bioéquivalents et interchangeables, notamment dans la perspective d'une demande ultérieure portant sur un médicament générique pour le médicament C. Si les médicaments A et B peuvent, en théorie, être bioéquivalents, la différence dans l'historique de développement et de fabrication du médicament doit être prise en considération, à moins que les procédés de fabrication et les contrôles pour le médicament B n'aient été pleinement alignés sur ceux du médicament A après l'acquisition.

— Le médicament vétérinaire de référence pour le médicament générique C ne peut être que le médicament A ou le médicament B, à l'égard duquel la bioéquivalence a été effectivement démontrée. Il n'est pas forcément possible de renvoyer, de manière combinée, aux termes de l'autorisation de mise sur le marché du médicament A et du médicament B aux fins de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament C dans le cas de figure susmentionné, pour la seule raison que les médicaments A et B ont la même composition qualitative en substances actives et qu'ils appartiennent désormais au même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, à moins que le risque de dérive entre les médicaments génériques n'ait été apprécié comme il se doit sur le plan scientifique.

Il est vivement recommandé aux demandeurs potentiels de consulter les autorités compétentes concernées avant d'introduire toute demande fondée sur l'article 18 qui s'appuie sur un médicament vétérinaire de référence ayant lui-même été autorisé sur la base de sa bioéquivalence avec un troisième médicament.

c) Autorisations de mise sur le marché limitée accordées en vertu de l'article 23

Les autorisations de mise sur le marché délivrées à la suite d'une demande introduite en application de l'article 23 du règlement peuvent servir de médicament vétérinaire de référence pour autant que toutes les exigences pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique aient été remplies et que l'exigence prévue à l'article 23, paragraphe 1, soit respectée.

Toute obligation spécifique imposée pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence qui est réputée appropriée également pour le médicament vétérinaire générique doit être imposée pour l'autorisation de mise sur le marché de ce dernier. Les informations sur le médicament vétérinaire générique doivent aussi préciser que ledit médicament a été autorisé sur la base de la bioéquivalence avec un médicament vétérinaire de référence pour lequel une autorisation de mise sur le marché limitée a été octroyée, et que seule une évaluation limitée de l'innocuité ou de l'efficacité a été réalisée en raison de l'absence d'une documentation technique exhaustive (voir, à cet égard, la section 4.3.5).

d) Autorisations de mise sur le marché délivrées dans des circonstances exceptionnelles

Les autorisations de mise sur le marché délivrées à la suite d'une demande présentée en vertu de l'article 25 du règlement peuvent servir de médicament vétérinaire de référence pour autant que toutes les exigences pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique aient été remplies et que les exigences prévues à l'article 25 soient respectées.

Toute obligation spécifique imposée pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence qui est réputée appropriée également pour le médicament vétérinaire générique doit être imposée pour l'autorisation de mise sur le marché de ce dernier. Les informations sur le médicament vétérinaire générique doivent aussi préciser que ledit médicament a été autorisé sur la base de la bioéquivalence avec un médicament vétérinaire de référence pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été octroyée dans des circonstances exceptionnelles, et que seule une évaluation limitée de la qualité, de l'innocuité ou de l'efficacité a été réalisée en raison de l'absence de documentation technique exhaustive (voir, à cet égard, la section 4.4).

e) Autorisations de mise sur le marché fondées sur un consentement éclairé

Les médicaments vétérinaires autorisés au titre de demandes fondées sur un consentement éclairé et introduites au titre de l'article 21 du règlement peuvent servir de médicaments vétérinaires de référence.

f) Autorisations de mise sur le marché fondées sur des données bibliographiques

Les médicaments vétérinaires autorisés au titre de demandes fondées sur des données bibliographiques et présentées en application de l'article 22 du règlement peuvent servir de médicaments vétérinaires de référence. Conformément à l'article 18, paragraphe 1, point c), du règlement, une demande portant sur un médicament générique ne peut être introduite tant que la période de protection de la documentation technique du médicament vétérinaire de référence n'a pas expiré ou ne doit pas expirer dans moins de deux ans. Tandis que tout demandeur peut s'appuyer sur la documentation technique tombée dans le domaine public pour introduire une demande distincte d'autorisation de mise sur le marché fondée sur des données bibliographiques, le dossier bibliographique spécifique présenté pour obtenir une autorisation de mise sur le marché doit être considéré comme une documentation technique au sens de l'article 38, paragraphe 1, du règlement. Dès lors, la présentation d'une demande portant sur un médicament générique en vertu de l'article 18 n'est possible qu'après l'expiration de la période de protection du dossier technique.

3.5.4.2. *Médicament vétérinaire de référence non protégé*

Aux termes de l'article 18, paragraphe 1, point c), une demande portant sur un médicament générique doit démontrer que la période de protection de la documentation technique de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence a expiré ou doit expirer dans moins de deux ans. Il s'ensuit que les demandes portant sur un médicament générique ne peuvent pas être introduites plus de deux ans avant la date d'expiration de la protection de la documentation technique du médicament vétérinaire de référence. Plus de détails sur la protection de la documentation technique sont fournis dans la section 6.

3.5.4.3. *Médicament vétérinaire de référence n'étant plus autorisé au sein de l'Union*

Il y a lieu de faire référence à un médicament vétérinaire qui est ou a été autorisé au sein de l'Union (autrement dit, il est possible de renvoyer à un médicament vétérinaire pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée, même si cette autorisation n'existe plus au moment de l'introduction de la demande portant sur un médicament générique), dans le respect du droit de l'Union ([57]).

Si le médicament vétérinaire de référence n'est plus fabriqué ni mis sur le marché de l'Union, la démonstration de la bioéquivalence avec le médicament vétérinaire de référence au moyen d'études de biodisponibilité doit toutefois être réalisée sur des lots ayant été autorisés au sein de l'Union, à moins qu'une dérogation à l'exigence de fournir des études de bioéquivalence ne s'applique (voir rubrique «Bioéquivalence» dans la section 4.5.1).

Lorsque des lots du médicament vétérinaire de référence ne sont plus disponibles sur le territoire de l'Union, une demande fondée sur l'article 19 ou 22 peut être présentée.

Cependant, l'innocuité et l'efficacité étant démontrées, dans une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 18, par référence aux informations contenues dans le dossier de l'autorisation du médicament vétérinaire de référence, dès lors que ce dernier a été retiré pour des raisons afférentes à la santé publique ou animale ou à l'environnement, une autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 18 ne peut être accordée. Un principe similaire s'applique dans le cas des autorisations de mise sur le marché fondées sur l'article 19.

Retrait de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence

Le retrait d'une autorisation de mise sur le marché à la demande de son titulaire alors que la période de protection de la documentation technique sous-jacente arrive à expiration est susceptible de freiner l'entrée sur le marché de médicaments génériques. Comme expliqué à la section 3.6, toute demande de retrait d'une autorisation de mise sur le marché doit indiquer les raisons du retrait. Il est important de souligner que le retrait d'une autorisation de mise sur le marché dont l'unique objet est d'empêcher l'entrée sur le marché de médicaments génériques peut constituer une violation des règles du droit de la concurrence, même si un tel retrait est autorisé en vertu de la législation de l'Union relative aux médicaments vétérinaires ([58]).

([57]) Voir considérant 34 du règlement.

([58]) Voir, par exemple, arrêt du 6 décembre 2012, *AstraZeneca/Commission*, C-457/10 P, EU:C:2012:770.

Il a été observé que, parfois, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires autorisés sur la base de tests, d'études et d'essais cliniques demandent une autorisation de mise sur le marché générique de leur propre médicament vétérinaire de référence (médicament dit «autogénérique») ainsi que le retrait de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence, entravant ainsi l'accès à d'autres médicaments génériques sur le marché. Outre la potentielle violation du droit de la concurrence que ces stratégies peuvent entraîner, du point de vue de la législation de l'Union relative aux médicaments vétérinaires, le médicament vétérinaire de référence initial et le médicament vétérinaire autogénérique ont la même composition qualitative et quantitative en substances actives et appartiennent au même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché. Il découle de ce qui précède que les demandes d'autorisation de mise sur le marché fondées sur l'article 18, introduites par des tiers et utilisant le médicament «autogénérique» comme médicament vétérinaire de référence sont admissibles si le risque de dérive entre les médicaments génériques peut être écarté, comme l'explique la section 4.5.4.1.

3.5.4.4. *Modifications ayant une incidence sur l'innocuité ou l'efficacité du médicament vétérinaire de référence*

Si, au cours du cycle de vie du médicament vétérinaire générique, il est avéré que le rapport bénéfice/risque du médicament vétérinaire de référence n'est plus positif, ou que (le cas échéant) les conditions pour le prolongement de la validité d'une autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence au titre de l'article 23 ou 25 ne sont plus remplies, ou, autrement, que l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament de référence est retirée, suspendue ou révoquée par les autorités compétentes en application de l'article 130, ou que des restrictions de sécurité temporaires sont imposées conformément à l'article 129, des mesures adéquates seraient également requises en ce qui concerne les médicaments vétérinaires génériques de ce médicament de référence.

En revanche, lorsque le médicament vétérinaire de référence est retiré à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour des raisons sans rapport avec la qualité, l'innocuité ou l'efficacité dudit médicament, on ne saurait supposer automatiquement une incidence sur l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire générique. Néanmoins, des mesures adéquates en ce qui concerne le médicament vétérinaire générique peuvent être requises pour garantir que le rapport bénéfice/risque dudit médicament reste positif dans certaines circonstances (par exemple si l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence prévoit la réalisation d'une étude après sa mise sur le marché pour confirmer son innocuité ou son efficacité). En règle générale, tout évènement influant sur l'innocuité ou l'efficacité du médicament vétérinaire de référence qui est pertinent pour le médicament vétérinaire générique devrait être considéré comme une nouvelle information ayant une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique aux fins de l'article 58, paragraphe 10, du règlement.

3.5.4.5. *«Médicament vétérinaire de référence européen»*

Dans le cadre de la procédure décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou de reconnaissance ultérieure, un médicament vétérinaire de référence doit être désigné dans l'État membre de référence. S'il n'existe aucun médicament autorisé dans l'État membre de référence, le demandeur peut choisir un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre comme médicament vétérinaire de référence, c'est-à-dire le médicament vétérinaire de référence européen. Conformément à l'article 18, paragraphe 4, une demande portant sur un médicament générique peut également être introduite dans un État membre bien que le médicament vétérinaire de référence n'y ait jamais été autorisé. Dans ce cas de figure, il y a lieu de désigner un médicament vétérinaire de référence autorisé dans un autre État membre, soit le médicament vétérinaire de référence européen.

Dans ces circonstances, le demandeur doit renseigner dans le formulaire de demande l'État membre où le médicament vétérinaire de référence est ou a été autorisé. La période de protection de la documentation technique doit également avoir expiré.

L'autorité compétente de l'État membre où est présentée la demande, ou l'Agence, peut demander des informations sur le médicament vétérinaire de référence auprès de l'autorité compétente de l'État membre ayant octroyé l'autorisation de mise sur le marché. Ces informations doivent être transmises à l'entité requérante dans les 30 jours de la réception de la demande ([59]).

([59]) Voir article 18, paragraphe 5, du règlement.

3.5.4.6. *Médicament vétérinaire de référence non harmonisé au sein de l'Union*

Pour des raisons historiques, le médicament vétérinaire de référence désigné dans la procédure peut faire l'objet d'autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure nationale avec des RCP différents dans l'Union (divergence horizontale du médicament vétérinaire de référence). Cela ne doit pas faire obstacle à ce que le médicament vétérinaire autorisé sur la base de l'article 18 ait le même RCP dans l'Union (harmonisation horizontale du médicament vétérinaire générique). Les États membres concernés doivent reconnaître l'évaluation réalisée par l'État membre de référence, sauf s'ils nourrissent des inquiétudes quant à l'existence d'un risque grave potentiel pour la santé humaine ou animale, ou pour l'environnement, en ce qui concerne le contenu de la demande étudiée. Dans cette situation, ces inquiétudes devraient être exprimées et abordées dans le cadre de la procédure d'évaluation correspondante.

Les différences entre les RCP dans l'Union peuvent également inciter les autorités compétentes à proposer le médicament vétérinaire de référence pour la procédure d'harmonisation du RCP en vertu de l'article 70 du règlement.

3.5.5. ***Autres particularités des demandes fondées sur l'article 18***

3.5.5.1. *Informations complémentaires relatives aux aspects environnementaux*

Les informations portant sur les incidences environnementales découlant de l'utilisation des médicaments vétérinaires n'étaient pas exigées pour les médicaments vétérinaires autorisés avant le 1er octobre 2005. Si le médicament vétérinaire de référence a été autorisé avant le 1er octobre 2005, les autorités compétentes peuvent exiger qu'une demande portant sur un médicament générique contienne des données de sécurité concernant les risques potentiels que le médicament vétérinaire générique ferait courir à l'environnement ([60]).

3.5.5.2. *Informations complémentaires sur la résistance aux antimicrobiens ou aux antiparasitaires*

Le règlement dispose que les demandes d'autorisation de mise sur le marché introduites au titre de l'article 18 ou 19 portant sur des médicaments vétérinaires antimicrobiens ou antiparasitaires fournissent des informations relatives au risque de développement d'une résistance aux antimicrobiens ou aux antiparasitaires, respectivement ([61]).

3.5.5.3. *Informations sur le médicament*

Les informations sur le médicament vétérinaire générique doivent être essentiellement identiques à celles du médicament vétérinaire de référence ([62]). Cependant, les informations sur le médicament vétérinaire générique et sur le médicament vétérinaire de référence peuvent différer dans les cas de figure suivants:

— Le médicament générique d'un médicament vétérinaire de référence qui n'a pas été harmonisé (voir section 4.5.4.6).

— Des informations spécifiques se rapportent à des différences de qualité, notamment l'utilisation d'excipients différents.

— Certaines indications ou formes pharmaceutiques sont encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament vétérinaire générique est autorisé ([63]).

— La documentation technique étayant une ou plusieurs indications dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence bénéficie toujours de la protection au moment ou le médicament vétérinaire générique est autorisé. Des détails relatifs à la protection de la documentation technique fournie pour étayer les indications figurent à la section 6.4.1.

— La documentation technique étayant certaines formes pharmaceutiques, voies d'administration ou dosages dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence bénéficie encore de la protection en vertu de l'article 40, paragraphe 5, au moment où le médicament vétérinaire générique est autorisé.

([60]) Voir article 18, paragraphe 7, du règlement. Voir également le document de réflexion sur l'application de l'article 18, paragraphe 7, du règlement (UE) 2019/6 (EMA/CVMP/ERA/622045/2020).
([61]) Voir sections IV.1.3, IV.1.4 et IV.2.2 de l'annexe II du règlement.
([62]) Voir article 18, paragraphe 6, du règlement.
([63]) Voir article 18, paragraphe 6, du règlement.

— La documentation technique appuyant la fixation de limites maximales de résidus («LMR») en lien avec l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence bénéficie encore de la protection au titre de l'article 40, paragraphe 4, au moment où le médicament vétérinaire générique est autorisé.

— Si une demande portant sur un médicament générique se rapporte à un médicament vétérinaire de référence autorisé avant le 1er octobre 2005, il peut être exigé que les informations sur le médicament contenues dans l'autorisation de mise sur le marché générique comprennent (le cas échéant) des informations relatives aux risques pour l'environnement, y compris toute mesure nécessaire d'atténuation du risque.

— Si une demande portant sur un générique concerne un médicament vétérinaire antimicrobien ou antiparasitaire, des informations relatives au risque de développement d'une résistance aux antimicrobiens ou aux antiparasitaires, y compris toute mesure d'atténuation du risque nécessaire, peuvent être requises (même si ces informations ne sont pas fournies dans les informations relatives au médicament vétérinaire de référence dans le cas où l'autorisation de mise sur le marché dudit médicament est antérieure à l'application du règlement).

Il convient de relever que, dans les deux derniers cas de figure, les différences entre les informations relatives au médicament vétérinaire générique et au médicament vétérinaire de référence devraient être temporaires. Lorsque, conformément à l'évaluation des données sur les risques pour l'environnement ou sur le risque de développement d'une résistance aux antimicrobiens/antiparasitaires, des informations spécifiques sont ajoutées aux informations sur le médicament vétérinaire générique, les titulaires de l'autorisation pour le médicament vétérinaire de référence sont tenus (en application de l'article 58) de mettre dûment à jour les informations sur le médicament (voir section 5.1).

3.6. **Demandes fondées sur l'article 19 («demandes portant sur un médicament hybride»)**

3.6.1. ***Considérations générales***

Les demandes fondées sur l'article 19 du règlement concernent des médicaments vétérinaires qui sont analogues à un médicament vétérinaire de référence mais qui ne satisfont pas aux conditions prévues pour une demande au titre de l'article 18. Plus particulièrement, l'article 19 se rapporte à des médicaments vétérinaires qui ne répondent pas à la définition d'un «médicament vétérinaire générique», ou à des situations dans lesquelles il n'est pas possible de démontrer l'innocuité ou l'efficacité exclusivement en prouvant la bioéquivalence avec un médicament vétérinaire déjà autorisé (par exemple lorsqu'une indication ou des espèces cibles non comprises dans les termes de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence font l'objet d'une demande).

Les articles 18 et 19 sont étroitement liés, comme le démontre le fait que l'article 19 énonce les conditions et exigences pour l'introduction d'une demande «par dérogation à l'article 18, paragraphe 1» ([64]). En règle générale, les considérations relatives au «médicament vétérinaire de référence» formulées dans la section 4.5.4 du présent document sont également pertinentes pour les demandes présentées en application de l'article 19. De même, les considérations figurant à la section 4.5.5 du présent document s'appliquent également aux demandes fondées sur l'article 19, sans préjudice des ajustements spécifiques des informations sur le médicament susceptibles d'être requis afin de refléter les différences particulières entre le médicament vétérinaire autorisé au titre de l'article 19 et le médicament vétérinaire de référence.

Il convient de souligner que, dans les cas où la bioéquivalence avec un médicament vétérinaire de référence ne peut être démontrée, une demande fondée sur l'article 19 ne peut être acceptée que si suffisamment de données sont fournies pour prouver l'innocuité et l'efficacité du médicament.

3.6.2. ***Exigences en matière de données***

L'ampleur de la documentation complémentaire requise dans le cadre d'une demande fondée sur l'article 19 dépend notamment des modifications apportées par rapport au médicament vétérinaire de référence (par exemple un nouveau dosage, une nouvelle voie d'administration, une nouvelle indication, de nouvelles espèces cibles, des différences entre les matières premières ou procédés de fabrication dans le cas des médicaments biologiques, etc.) et fera l'objet d'une évaluation scientifique conduite par l'autorité compétente concernée. La section 7 du présent document aborde les aspects relatifs à la protection de l'environnement ainsi que les considérations en matière de santé humaine.

([64]) Cela vaut aussi pour l'application de l'article 41 du règlement.

Les demandeurs souhaitant introduire des indications, espèces cibles, dosages, formes pharmaceutiques ou voies d'administration qui ne figurent pas dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence, mais qui ont été inclus dans les termes d'une (autre) autorisation de mise sur le marché (dès lors que toute période applicable de protection de la documentation technique correspondante a expiré ou doit expirer dans moins de deux ans), seront tenus de fournir des données complémentaires attestant que les éléments supplémentaires dans l'autorisation de mise sur le marché concernée peuvent également être ajoutés à leur autorisation. Étant donné que l'étendue des données complémentaires exigées dépend des caractéristiques spécifiques du médicament vétérinaire en question, les demandeurs sont invités à s'entretenir avec l'Agence (dans le cas d'une éventuelle autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée) ou avec les autorités compétentes nationales concernées à ce sujet.

Les études précliniques ou essais cliniques concernant les médicaments vétérinaires hybrides peuvent être conduits avec des lots du médicament vétérinaire de référence autorisé dans l'Union ou dans un pays tiers. Dans ce dernier cas, le demandeur doit démontrer que le médicament vétérinaire de référence a été autorisé dans un pays tiers conformément à des exigences équivalentes à celles fixées dans l'Union pour le médicament vétérinaire de référence et que les deux médicaments sont si fortement similaires qu'ils peuvent se substituer l'un à l'autre dans les essais cliniques ([65]).

3.7. **Demandes relatives aux médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives («associations fixes»)**

Aux termes de l'article 20 du règlement, dans le cas de médicaments vétérinaires contenant des substances actives entrant dans la composition de médicaments vétérinaires autorisés, les demandeurs ne sont pas tenus de fournir des données sur la sécurité et l'efficacité de chaque substance active. L'association de substances actives dans une seule formulation conformément à cette disposition est appelée «association fixe». Il est important de souligner que, lorsque les substances actives sont incluses dans des formes pharmaceutiques distinctes et présentées dans un conditionnement combiné, l'association de substances actives ne peut être considérée comme une association fixe.

Les demandes présentées au titre de l'article 20 doivent contenir une documentation technique exhaustive en lien avec l'association fixe. Comme pour toute demande concernant un nouveau médicament vétérinaire, un tel dossier peut reposer soit uniquement sur des tests, études et essais cliniques réalisés par le demandeur, soit sur un dossier mixte (autrement dit un dossier composé de tests, d'études et/ou d'essais et de données bibliographiques). Il convient que le demandeur justifie dûment toute absence de données spécifiques sur l'association fixe en renvoyant à des considérations d'ordre scientifique et réglementaire.

Bien que l'article 20 n'exige pas que les données relatives à chaque substance active soient fournies, il est possible d'inclure ces informations dans la demande. Ce peut être le cas lorsque le demandeur tente de justifier l'absence de certaines données précises sur l'association en renvoyant à des informations disponibles sur chaque substance. De telles informations peuvent consister en de la documentation ou des données réelles.

3.8. **Demandes fondées sur l'article 21 («demandes fondées sur un consentement éclairé»)**

En vertu de l'article 21 du règlement, le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire n'est pas tenu de fournir la documentation technique relative à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité s'il démontre la permission, grâce à une lettre d'accès, d'utiliser la documentation soumise par une autre entité concernant un médicament vétérinaire déjà autorisé.

Le recours à l'article 21 est subordonné à l'obtention du consentement pour tous les volets de la demande comportant les données pharmaceutiques ainsi que les données sur l'innocuité, les données relatives aux résidus et les données précliniques et cliniques. Il est dès lors impossible d'invoquer l'article 21 comme base juridique d'une demande constituée du volet II de la demande présentée par les demandeurs et pour laquelle le consentement a été donné en ce qui concerne les volets III et IV.

Une demande fondée sur un consentement éclairé ne doit pas couvrir l'ensemble des présentations/indications/espèces cibles/dosages/formes pharmaceutiques du médicament vétérinaire auquel il est fait référence. Le consentement peut être donné pour l'utilisation de la documentation technique figurant dans le dossier du médicament vétérinaire auquel il est fait référence uniquement pour une présentation/une indication/des espèces cibles/un dosage/une forme pharmaceutique en particulier.

([65]) Voir article 19, paragraphe 2, du règlement.

Une demande fondée sur un consentement éclairé ne peut couvrir plus de présentations/d'indications/d'espèces cibles/de dosages/de formes pharmaceutiques que le médicament vétérinaire auquel il est fait référence. Toutefois, une autorisation peut être demandée pour des présentations/indications/espèces cibles/dosages/formes pharmaceutiques supplémentaires après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché (au moyen d'une procédure de modification).

Médicament vétérinaire auquel il est fait référence

Le médicament vétérinaire auquel il est fait référence est le médicament vétérinaire pour lequel une lettre de consentement est fournie dans la demande en application de l'article 21. Une autorisation de mise sur le marché valide doit exister pour le médicament vétérinaire auquel il est fait référence. Il s'ensuit qu'il est impossible d'introduire une demande au titre de l'article 21 en même temps qu'une demande pour le médicament vétérinaire auquel il est fait référence.

Si une autorisation de mise sur le marché a été octroyée en application de l'article 23 ou de l'article 25 pour le médicament vétérinaire auquel il est fait référence, toute obligation spécifique imposée pour ledit médicament qui est réputée adéquate doit également être imposée en ce qui concerne l'autorisation de mise sur le marché fondée sur un consentement éclairé. Le cas échéant, les informations sur le médicament vétérinaire autorisé au titre de l'article 21 doivent également attirer l'attention sur le fait que le médicament a été autorisé sur la base de la documentation technique d'un médicament vétérinaire pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au titre de l'article 23 ou 25, et que seule une évaluation limitée a été réalisée en raison de l'absence de documentation technique exhaustive (voir, à cet égard, les sections 4.3.5 et 4.4).

Les restrictions suivantes s'appliquent en ce qui concerne les demandes fondées sur un consentement éclairé:

— Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché a été octroyée en application de la procédure centralisée pour le médicament vétérinaire auquel il est fait référence, la demande fondée sur un consentement éclairé doit suivre la procédure centralisée.

— Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché a été octroyée en application d'une procédure nationale pour le médicament vétérinaire auquel il est fait référence, la demande fondée sur un consentement éclairé doit suivre une procédure nationale (une procédure purement nationale, décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou de reconnaissance ultérieure).

Accès aux données relatives à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité du médicament vétérinaire auquel il est fait référence

Le demandeur doit apporter des preuves que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire auquel il est fait référence a consenti à ce que le dossier de ce médicament soit utilisé aux fins de l'examen de la demande en question. À cet effet, une lettre authentifiée provenant de la partie accordant son consentement doit être fournie. Cette lettre doit préciser le nom de la partie bénéficiant du consentement et les médicaments concernés (y compris, le cas échéant, toute restriction applicable).

Le demandeur doit disposer d'un accès permanent à la documentation technique afin de s'acquitter pleinement de ses responsabilités. Pour les informations contenues dans le dossier permanent de la substance active, le demandeur doit remettre une nouvelle lettre d'accès aux autorités compétentes concernées, sans préjudice des restrictions d'accès au volet restreint du fabricant.

Modifications ayant une incidence sur l'innocuité ou l'efficacité du médicament vétérinaire auquel il est fait référence

Si, au cours du cycle de vie du médicament vétérinaire autorisé en vertu de l'article 21, il est avéré que le rapport bénéfice/risque du médicament vétérinaire auquel il est fait référence n'est plus positif, ou que (le cas échéant) les conditions pour le prolongement de la validité d'une autorisation de mise sur le marché du médicament auquel il est fait référence au titre de l'article 23 ou 25 ne sont plus remplies, ou, autrement, que l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament auquel il est fait référence est retirée, suspendue ou révoquée par les autorités compétentes en application de l'article 130, ou que des restrictions de sécurité temporaires sont imposées conformément à l'article 129, des mesures adéquates seraient également requises en ce qui concerne les médicaments vétérinaires autorisés au titre de l'article 21.

En revanche, lorsque le médicament vétérinaire auquel il est fait référence est retiré à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour des raisons sans rapport avec la qualité, l'innocuité ou l'efficacité dudit médicament, on ne saurait supposer automatiquement une incidence sur l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire autorisé conformément à l'article 21. Néanmoins, des mesures adéquates en ce qui concerne le médicament vétérinaire autorisé au titre de l'article 21 peuvent être requises pour garantir que le rapport bénéfice/risque dudit

médicament reste positif dans certains cas (par exemple si l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire auquel il est fait référence prévoit la réalisation d'une étude postcommercialisation pour confirmer l'innocuité ou l'efficacité). En règle générale, tout évènement influant sur l'innocuité ou l'efficacité du médicament vétérinaire auquel il est fait référence qui est pertinent pour le médicament vétérinaire autorisé en vertu de l'article 21 doit être considéré comme une nouvelle information ayant une incidence sur le rapport bénéfice/risque dudit médicament aux fins de l'article 58, paragraphe 10, du règlement.

Aspects environnementaux

En application de l'article 21 et de l'annexe II du règlement, les demandes fondées sur un consentement éclairé s'appuient sur la lettre d'accès au dossier d'un médicament vétérinaire déjà autorisé. Il s'ensuit qu'en principe, la réalisation d'une évaluation des risques pour l'environnement en lien avec les demandes fondées sur un consentement éclairé n'est pas exigée.

Le règlement n'exclut pas les renvois aux autorisations de mise sur le marché octroyées avant le 1er octobre 2005. À cet égard, il convient de relever que les demandes d'autorisation de mise sur le marché auxquelles il a été fait droit avant le 1er octobre 2005 ne sont pas susceptibles de renfermer des données pouvant être considérées comme utiles pour évaluer les risques pour l'environnement. Il s'ensuit que, dans la mesure où une demande fondée sur un consentement éclairé renvoie à un médicament qui a été autorisé avant le 1er octobre 2005, les autorités sont susceptibles de ne pas être en mesure d'évaluer les risques pour l'environnement du médicament vétérinaire en se référant au dossier du médicament vétérinaire auquel il est fait référence.

Dans le respect de l'article 37, paragraphe 2, point i), du règlement, une autorisation de mise sur le marché doit être refusée si les risques pour la santé publique ou animale ou pour l'environnement ne sont pas suffisamment pris en considération.

Dans le cas des demandes présentées au titre des articles 18 et 19 du règlement, des critères ont été élaborés pour assurer la disponibilité d'informations utiles en ce qui concerne les risques pour l'environnement que posent les médicaments vétérinaires concernés, tout en évitant la répétition des études. Dans l'optique de garantir que les risques pour l'environnement des autorisations de mise sur le marché nouvellement octroyées sont dûment évalués tout en évitant la répétition des études, notamment les études réalisées chez les animaux, il convient d'appliquer les principes conçus pour l'application de l'article 18, paragraphe 7, du règlement également aux demandes fondées sur un consentement éclairé.

Il découle de ce qui précède que, afin d'éviter que leurs demandes d'autorisation de mise sur le marché soient rejetées en application de l'article 37, paragraphe 2, point i), du règlement, les demandeurs potentiels sont invités à vérifier que le dossier utilisé comme référence pour une demande fondée sur un consentement éclairé comporte des informations pertinentes concernant les risques pour l'environnement, à moins que les autorités ne disposent autrement desdites informations. Il est recommandé aux demandeurs de s'entretenir à ce sujet avec l'Agence (dans le cas d'une éventuelle autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée) ou avec les autorités compétentes nationales concernées.

3.9. **Demandes fondées sur l'article 22 («demandes bibliographiques»)**

Aux termes de l'article 22 du règlement, au lieu de fournir la documentation technique relative à l'efficacité et à l'innocuité, un demandeur peut apporter des références détaillées à de la littérature scientifique publiée (informations disponibles dans le domaine public) s'il peut être démontré que la ou les substances actives du médicament vétérinaire sont d'un usage vétérinaire bien établi dans l'Union depuis au moins dix ans et qu'elles présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable d'innocuité pour les indications proposées chez les espèces cibles lorsque la voie d'administration et la posologie préconisées sont utilisées. À cet égard, les dispositions de l'annexe II du règlement s'appliquent.

La disposition relative à l'usage bien établi étant dérogatoire, il convient de l'interpréter de manière stricte. La pertinence des preuves bibliographiques doit être appréciée au cas par cas, sans oublier que les demandes fondées sur l'article 22 ne peuvent conduire à des exigences moindres en matière d'innocuité et d'efficacité.

Les demandes au titre de l'article 22 du règlement ne sont admissibles que dans la mesure où la littérature scientifique publiée est pertinente et suffisante pour prouver l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire faisant l'objet de la demande. Dès lors, quand l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire en question sont déterminées par les procédés de fabrication et les matières de départ (notamment pour les médicaments biologiques), seules les données issues

de la littérature scientifique renvoyant aux médicaments vétérinaires fabriqués selon les mêmes procédés peuvent être prises en considération, pour autant que les différences entre les matières de départ n'aient aucune incidence sur l'innocuité ou l'efficacité. À titre d'exemple, pour les médicaments vétérinaires contenant des cellules soumises à une manipulation substantielle, une demande fondée sur l'article 22 n'est admissible que si les procédés de fabrication du médicament rapportés dans la littérature et ceux du médicament couvert par la demande sont identiques.

Usage médical bien établi

L'annexe II du règlement énonce des règles spécifiques pour la démonstration d'un usage médical bien établi, avec une efficacité reconnue et un niveau acceptable d'innocuité ([66]). Les critères suivants doivent être pris en considération:

— la durée pendant laquelle une substance active a été régulièrement utilisée chez les espèces cibles; les aspects quantitatifs de l'usage de la substance;

— la mesure dans laquelle cette substance a été utilisée en pratique, la couverture géographique de l'utilisation ainsi que la mesure dans laquelle l'utilisation de la substance a été suivie au moyen de la pharmacovigilance ou d'autres méthodes; et

— 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 vétérinaire est bien établi ne peut pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première utilisation systématique et documentée de cette substance en tant que médicament vétérinaire dans l'Union.

Des preuves doivent être apportées pour démontrer l'usage systématique et documenté de la substance active, c'est-à-dire l'usage extensif et continu sur une période d'au moins dix ans au sein de l'Union. Par «usage vétérinaire», il ne faut pas uniquement entendre un «usage en tant que médicament vétérinaire autorisé». Plus particulièrement, pour une substance active utilisée dans des médicaments vétérinaires autorisés avant qu'un État membre ne rejoigne l'Union ou avant qu'une autorisation octroyée dans un État membre ne soit mise à jour conformément au droit de l'Union, il doit être tenu compte de l'usage sur ce territoire aux fins de l'application de l'article 22, même s'il a eu intégralement ou partiellement lieu avant l'adhésion de cet État membre. Cependant, l'usage d'une substance active dans d'autres cadres juridiques (par exemple denrées alimentaires, produits biocides) ne saurait être considéré comme un «usage bien établi» aux fins des demandes fondées sur l'article 22.

Par «usage vétérinaire bien établi», il faut entendre l'usage à une fin thérapeutique bien définie. Si des substances bien connues font l'objet d'une demande pour des indications nouvelles, il est impossible de faire référence à un usage vétérinaire bien établi pour l'indication nouvelle proposée. Des données sur la nouvelle indication, des essais d'innocuité et des études de résidus appropriés ainsi que des données précliniques et cliniques doivent être fournis et, dans ce cas, une autre base juridique doit être invoquée pour la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament contenant une association de substances actives peuvent être introduites au titre de l'article 22. Dans de tels cas, les références détaillées à la littérature scientifique publiée fournie doivent porter sur l'usage systématique et documenté des substances actives de l'association. Il est néanmoins possible d'inclure des informations sur les substances actives individuelles dans la demande relative à une association fixe. Cela se fait généralement lorsque le demandeur tente de justifier l'absence de certaines données précises sur l'association en renvoyant à des informations disponibles sur chaque substance.

Documentation

Le demandeur est invité à renseigner une description détaillée de la stratégie mise en œuvre pour la recherche de la littérature publiée et à justifier l'inclusion des références dans la demande. La documentation et les résumés détaillés et critiques soumis par le demandeur doivent couvrir tous les aspects de l'évaluation et inclure une étude bibliographique appropriée qui prend en considération les études de précommercialisation et de postcommercialisation et la littérature

([66]) Voir partie IV.5.3.1 à IV.5.3.12.

scientifique publiée relatant l'expérience recueillie sous la forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, favorables ou défavorables, doivent être communiqués. Il convient de justifier toute absence de documentation. Si des volets du dossier sont incomplets, il y a lieu de veiller tout particulièrement à en expliquer la raison dans les résumés détaillés et critiques.

Les références fournies doivent renvoyer à la «littérature scientifique publiée». L'adjectif «publiée» sous-entend que la littérature doit être accessible gratuitement dans le domaine public, publiée par une source fiable, et de préférence avoir fait l'objet d'un examen par des pairs. Des copies du texte intégral de la littérature, y compris les traductions nécessaires, doivent être remises.

Les monographies scientifiques peuvent donner une vue d'ensemble de la littérature scientifique publiée qui (avec les textes intégraux mentionnés) peut être utilisée en association avec d'autres documents pour une demande bibliographique. Ces monographies peuvent aider à éviter la répétition du travail et permettre une harmonisation progressive dans l'évaluation des médicaments vétérinaires. De même, le rapport d'évaluation publié par l'Agence à la suite de l'évaluation d'une demande de fixation de limites maximales de résidus en vertu du règlement (CE) n° 470/2009 peut être utilisé de façon appropriée comme littérature, notamment pour les essais d'innocuité.

Néanmoins, il convient de souligner que les rapports d'évaluation tels que l'EPAR pour les autorisations de mise sur le marché de l'Union, qui sont rendus publics par les autorités compétentes pour des raisons de transparence, ne peuvent être considérés comme fournissant suffisamment d'informations pour satisfaire aux exigences applicables aux demandes fondées sur l'article 22.

L'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres médicaments contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et devrait être rapportée et traitée de manière adéquate.

Dans certaines situations, des études peuvent être fournies uniquement pour appuyer la pertinence de la littérature (utilisée pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de la ou des substances actives) concernant le médicament destiné à la commercialisation. Ces situations doivent être examinées au cas par cas par les autorités compétentes.

4. CYCLE DE VIE DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

4.1. Actualisation continue

Les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires sont évolutives et non statiques; elles doivent être actualisées pour tenir dûment compte des progrès scientifiques et techniques ainsi que des preuves disponibles, de manière à garantir que le rapport bénéfice/risque reste positif ([67]) et que les nouvelles exigences réglementaires sont respectées, le cas échéant.

Plus particulièrement, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché sont tenus d'actualiser leurs autorisations de mise sur le marché par l'intermédiaire d'une procédure de modification dans les cas de figure suivants:

— pour veiller à ce que les informations sur le médicament (RCP, notice et étiquetage) soient mises à jour d'après les connaissances scientifiques les plus récentes ([68]);

— pour garantir que les méthodes de fabrication et de contrôle sont mises à jour d'après les progrès scientifiques et techniques ([69]); et

— pour introduire, sans tarder, une demande de modification (si nécessaire) à la suite de l'évaluation des données de pharmacovigilance ([70]).

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché octroyées conformément aux articles 18, 19 ou 21 doivent, le cas échéant, introduire des demandes de modification sans délai après que l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence ou du médicament vétérinaire auquel il est fait référence a été modifiée pour remédier à un problème en matière d'innocuité ou d'efficacité, au risque de développement d'une résistance ou à d'autres risques pour la santé publique ou animale ou pour l'environnement, qui sont pertinents pour leurs autorisations de mise sur le marché ([71]).

([67]) Voir article 77, paragraphe 4, et article 81, paragraphe 2, du règlement.
([68]) Voir article 58, paragraphe 4, du règlement.
([69]) Voir article 58, paragraphe 3, du règlement.
([70]) Voir article 77, paragraphe 10, et article 81, paragraphe 2, du règlement.
([71]) La soumission d'une modification par le titulaire d'autorisations de mise sur le marché délivrées en application des articles 18, 19 ou 21 n'est pas requise pour s'aligner sur les modifications de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou du dosage apportées dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence et couvertes par l'article 40, paragraphe 5, dans la mesure où la documentation technique utile bénéficie d'une protection.

Outre le cas de figure susmentionné, tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent se demander si les nouvelles données scientifiques disponibles en lien avec des médicaments vétérinaires similaires autorisés dans l'Union sont utiles pour leurs autorisations de mise sur le marché et, le cas échéant, prendre les mesures adéquates, comme l'introduction d'une demande de modification.

Qui plus est, tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus de communiquer sans tarder aux autorités compétentes ayant octroyé l'autorisation de mise sur le marché (dans le cas d'autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée, la notification doit être adressée à l'Agence) les éléments suivants:

— toute information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament vétérinaire, y compris (mais pas seulement) celles obtenues dans le cadre de la pharmacovigilance; et

— toute interdiction ou restriction imposée par des autorités compétentes dans l'Union ou dans des pays tiers ([72]).

À tout moment au cours du cycle de vie de l'autorisation de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes ou l'Agence peuvent exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il fournisse des données démontrant que le rapport bénéfice/risque reste positif ([73]).

Il convient de souligner que l'évaluation des risques d'un médicament vétérinaire comprend:

— les risques pour la santé animale ou humaine liés à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité;

— les risques d'effets indésirables sur l'environnement; et

— les risques liés au développement d'une résistance ([74]).

4.2. **Modifications**

Les autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires peuvent être modifiées à la demande de leurs titulaires en vue de modifier les termes de l'autorisation de mise sur le marché, par exemple pour ajouter ou modifier des espèces cibles, des indications, des dosages ou des formes pharmaceutiques. Cette modification est possible pour toutes les autorisations de mise sur le marché, indépendamment de leur base juridique. La documentation technique requise pour la modification dépend du type de modification envisagé.

Dans certains cas de figure (par exemple lorsque la bioéquivalence est démontrée), il est également possible de demander une modification en s'appuyant sur les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité d'un médicament vétérinaire précédemment autorisé, pour autant que toute période de protection applicable ait expiré ou doive expirer dans moins de deux ans (ou qu'une lettre d'accès soit fournie). Les exigences applicables aux demandes génériques et hybrides détaillées à la section 4 le sont également aux demandes de modification.

Différents cas de figure sont possibles, notamment:

— Un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 18 peut fournir des informations techniques exclusives en vue d'élargir les termes de l'autorisation initialement octroyée.

— Un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché après avoir remis une documentation technique exhaustive peut demander une modification afin d'élargir les termes de l'autorisation initialement délivrée selon une approche générique (c'est-à-dire en démontrant la bioéquivalence avec un autre médicament vétérinaire).

— Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché délivrée sur la base de données bibliographiques peut ultérieurement fournir des informations techniques exclusives en vue d'élargir les termes de l'autorisation initialement octroyée.

Autorisations de mise sur le marché octroyées avant le 28 janvier 2022

Les modifications des autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 28 janvier 2022 doivent être soumises conformément au règlement (UE) 2019/6.

([72]) Voir article 58, paragraphe 10, du règlement.
([73]) Voir article 58, paragraphe 9, du règlement.
([74]) Voir article 4, point 19, du règlement.

5. **PROTECTION DE LA DOCUMENTATION TECHNIQUE**

5.1. **Principes généraux**

Dans certaines conditions, les demandeurs d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché ou d'une modification peuvent renvoyer à une documentation technique élaborée par un tiers pour obtenir une autorisation de mise sur le marché ou une modification pour un autre médicament vétérinaire.

Les règles relatives à la protection de la documentation technique visent à garantir un juste équilibre entre la protection des sociétés innovantes et les intérêts généraux servis par la commercialisation de médicaments vétérinaires génériques, ainsi que l'intérêt d'éviter la répétition des essais sur les animaux lorsque cela n'est pas nécessaire.

Le règlement prévoit des restrictions en ce qui concerne la possibilité pour les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques de faire référence à la documentation technique d'un médicament vétérinaire de référence (ce qui entraîne des divergences entre les informations sur les médicaments vétérinaires génériques et celles sur les médicaments vétérinaires de référence), de manière à récompenser les investissements majeurs dans le développement des tests, études précliniques et essais cliniques exigés pour la demande d'une autorisation de mise sur le marché ou pour la fixation d'une limite maximale de résidus pour les substances pharmacologiquement actives du médicament vétérinaire, ainsi que les investissements consacrés à l'innovation sur les médicaments vétérinaires bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché. Cette protection devrait être limitée dans le temps afin que la concurrence puisse s'exercer ([75]).

En outre, la nécessité d'assurer un niveau élevé de santé publique et animale et de protection de l'environnement (qui est au cœur de la législation de l'Union relative aux médicaments vétérinaires) doit également être prise en considération lors de l'application des règles relatives à la protection de la documentation technique. À cet égard, il est crucial de veiller à ce que les médicaments essentiellement similaires en ce qui concerne leur composition et leurs usages autorisés soient assortis d'informations essentiellement similaires, notamment pour ce qui a trait aux conditions d'utilisation, à la durée du traitement, à l'apparition ou à la durée de l'effet, aux traitements concomitants, aux précautions liées aux préoccupations environnementales, etc ([76])..

En résumé, lors de l'application des dispositions du règlement régissant la protection de la documentation technique, il faut garder à l'esprit la nécessité de récompenser les investissements majeurs réalisés par les développeurs de médicaments vétérinaires, de garantir un accès équitable des médicaments génériques au marché pour accroître la disponibilité des médicaments vétérinaires, et d'éviter, autant que faire se peut, toute divergence entre les informations sur les médicaments vétérinaires de référence et celles sur les médicaments génériques, notamment les informations sur les médicaments qui sont pertinentes pour la santé publique ou animale ou pour l'environnement.

Demandeurs s'appuyant sur la documentation technique élaborée pour un autre médicament vétérinaire

La documentation technique sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité fournie en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché ou une modification d'une autorisation de mise sur le marché ne peut être invoquée par d'autres demandeurs que dans les circonstances suivantes:

— le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a donné son consentement par une lettre d'accès (demande fondée sur l'article 21); ou

— la période de protection sous-jacente a expiré ou doit expirer dans moins de deux ans (demandes fondées sur les articles 18 et 19) ([77]).

Dans le cas des demandes introduites au titre de l'article 21, la lettre d'accès doit être jointe à la demande. Dans le cas des demandes fondées sur les articles 18 et 19, le demandeur est tenu de démontrer que la demande concerne un médicament vétérinaire de référence pour lequel la période de protection de la documentation technique prévue aux articles 39 et 40 a expiré ou doit expirer dans moins de deux ans ([78]).

La protection de la documentation technique s'applique également dans les États membres dans lesquels le médicament vétérinaire de référence n'est pas ou plus autorisé ([79]).

([75]) Voir considérants 33 et 36 du règlement.
([76]) Voir article 18, paragraphe 6, du règlement.
([77]) Voir article 38, paragraphe 1, du règlement.
([78]) Voir article 18, paragraphe 1, point c), du règlement.
([79]) Voir article 38, paragraphe 2, du règlement.

Tant que la période de protection n'a pas expiré ou ne doit pas expirer dans moins de deux ans, la documentation technique protégée ne peut être invoquée dans le cadre d'une autre demande, même si ces informations sont obtenues par l'intermédiaire de la législation relative à l'accès aux documents ou à la liberté d'information au sein de l'Union ou dans des pays tiers. Aussi longtemps qu'un médicament vétérinaire autorisé dans l'Union bénéficie d'une protection, le fait pour les autorités compétentes de s'appuyer sur la documentation technique, publiée ou non, contenue dans le dossier dudit médicament dans l'Union ou des pays tiers pour octroyer une autorisation de mise sur le marché entraînerait un contournement des règles relatives à la protection de la documentation technique. En conséquence, de telles demandes ne sont pas admissibles.

Par ailleurs, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique ou hybride ne peuvent pas commercialiser le médicament vétérinaire concerné avant l'expiration de la période de protection de la documentation technique pour le médicament vétérinaire de référence ([80]).

Responsabilité des demandeurs et rôle des autorités compétentes

Les demandeurs qui s'appuient sur la documentation technique sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité fournie dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché octroyée précédemment doivent démontrer que la période de protection de la documentation technique (telle que prévue aux articles 39 et 40) a expiré ou doit expirer dans moins de deux ans (sauf si une lettre d'accès est fournie) ([81]). Il découle de ce qui précède qu'il incombe aux demandeurs de veiller à ce que la période de protection de la documentation technique invoquée dans leurs demandes ait expiré ou doive expirer dans moins de deux ans (sauf si une lettre d'accès est fournie).

Si les autorités compétentes doivent rejeter une demande qui n'observe pas la période de protection de la documentation technique, il convient de souligner que l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché par les autorités compétentes repose sur le contenu de la présentation faite par le demandeur et se concentre sur des critères de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Les décisions prises par les autorités nationales compétentes concernant les demandes sont sans préjudice des droits des propriétaires de la documentation technique d'exercer un recours devant les juridictions nationales ([82]).

Il est également essentiel de souligner que la protection de la santé publique et animale ainsi que de l'environnement sous-tend l'application du règlement (UE) 2019/6. En conséquence, lorsqu'elles statuent sur une demande d'autorisation de mise sur le marché, les autorités compétentes doivent examiner si le médicament vétérinaire est sûr et efficace, et il est dès lors loisible à ces autorités de tenir compte de toutes les données en leur possession, quelle que soit leur source, dans la mesure où de telles données démontrent que le produit est nocif ou que son efficacité est insuffisante ([83]).

5.2. Même autorisation de mise sur le marché aux fins de l'application des règles de protection de la documentation technique

L'article 38, paragraphe 3, du règlement, explique ce qui doit être considéré comme une même autorisation de mise sur le marché aux fins de l'application des règles de protection de la documentation technique:

Aux fins de l'application des règles de protection de la documentation technique, une autorisation de mise sur le marché ou une modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché qui ne diffère de l'autorisation de mise sur le marché octroyée précédemment au même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'en ce qui concerne les espèces cibles, les dosages, les formes pharmaceutiques, les voies d'administration ou les présentations sont considérées comme étant la même autorisation de mise sur le marché que celle octroyée précédemment au même titulaire.

Les modifications des espèces cibles, des dosages, des formes pharmaceutiques, des voies d'administration ou des présentations initialement incluses dans une autorisation de mise sur le marché peuvent être apportées par l'intermédiaire d'une procédure de modification ou d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché distincte. La même autorisation de mise sur le marché contient l'autorisation initiale ainsi que les modifications ultérieures concernant les espèces cibles, les dosages, les formes pharmaceutiques, les voies d'administration ou les présentations, même lorsque les modifications ultérieures sont autorisées dans le cadre d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché distincte et quelle que soit la base juridique des demandes respectives.

([80]) Article 58, paragraphe 5, du règlement.
([81]) Voir article 18, paragraphe 1, point c), et article 38, paragraphe 1, du règlement.
([82]) Voir arrêt du 14 mars 2018, *Astellas Pharma GmbH*, C-557/16, EU:C:2018:181.
([83]) Voir arrêt du 29 avril 2004, *Novartis Pharmaceuticals*, C-106/01, EU:C:2004:245.

Le concept de même autorisation de mise sur le marché se rapporte aux modifications et aux autorisations de mise sur le marché accordées au même titulaire; il ne saurait s'appliquer à différents titulaires d'autorisations de mise sur le marché. À titre d'exemple, l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence et l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique ne font pas partie de la même autorisation de mise sur le marché, à moins qu'elles n'appartiennent au même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, comme expliqué à la section 3.3. En revanche, si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament A acquiert ultérieurement auprès d'un tiers l'autorisation de mise sur le marché du médicament B, les autorisations de mise sur le marché des médicaments A et B seront considérées comme faisant partie de la même autorisation de mise sur le marché si les deux médicaments contiennent la ou les mêmes substances actives.

Comme expliqué à la section 6.1, il convient d'interpréter le concept de même autorisation de mise sur le marché défini à l'article 38, paragraphe 3, en tenant compte de l'objectif général du règlement, à savoir assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et animale ainsi que de l'environnement, et en prenant en considération, comme il se doit, les autres dispositions du règlement. Plus particulièrement, l'article 18, paragraphe 6, dispose que le RCP des médicaments vétérinaires génériques doit être essentiellement identique à celui du médicament vétérinaire de référence et l'article 58, paragraphe 4, exige que les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché mettent à jour le RCP, la notice et l'étiquetage d'après les connaissances scientifiques actuelles.

Des détails complémentaires concernant la protection de la documentation technique à l'appui des indications sont fournis à la section 6.4.1.

Nouvelle substance active

Si une demande d'autorisation de mise sur le marché porte sur une modification d'une substance active existante, il convient de préciser au cours de la procédure d'évaluation si la demande concerne ou non une nouvelle substance active.

Les demandes concernant une revendication afférente à une nouvelle substance active doivent être introduites avec la demande contenant la substance modifiée. Aucune demande de ce type ne sera étudiée rétroactivement.

Les autorités compétentes prennent leurs décisions au cas par cas, en tenant compte de la définition formulée à l'annexe I du présent document, et la conclusion doit être reflétée au moins dans le rapport d'évaluation. Si, dans le rapport d'évaluation, il n'est pas estimé que le médicament en question contient une nouvelle substance active, il sera considéré que le médicament concerné contient la même substance active que celle contenue dans un médicament vétérinaire précédemment autorisé.

Association de substances actives

Si le médicament vétérinaire faisant l'objet de l'évaluation contient une association de substances actives sous la même forme pharmaceutique, il sera réputé être un nouveau médicament vétérinaire nécessitant une autorisation de mise sur le marché distincte, indépendamment de la question de savoir si toutes les substances actives qu'il contient ou une partie d'entre elles ont été autorisées ou non dans un médicament vétérinaire. L'autorisation d'un médicament vétérinaire contenant une association de substances actives n'est pas considérée comme relevant du champ d'application de l'autorisation de mise sur le marché d'un ou de plusieurs médicaments vétérinaires déjà autorisés contenant l'une des substances de l'association dudit médicament vétérinaire.

Si le médicament vétérinaire faisant l'objet de l'évaluation ne contient qu'une seule substance active, qui était contenue dans l'association d'un médicament vétérinaire autorisé, il doit être considéré comme un nouveau médicament vétérinaire nécessitant une autorisation de mise sur le marché distincte. Étant donné que le rapport bénéfice/risque du médicament autorisé contenant une association de substances actives porte sur ladite association, le demandeur de la nouvelle autorisation devra démontrer que le rapport bénéfice/risque du médicament vétérinaire qui ne contient qu'une seule substance est positif. L'autorisation du nouveau médicament vétérinaire n'est pas réputée relever du champ d'application de la même autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire contenant une association déjà autorisé.

Modifications de l'autorisation de mise sur le marché

Tout au long du cycle de vie d'une autorisation de mise sur le marché, des modifications des termes de ladite autorisation peuvent donner lieu à des périodes de protection supplémentaires. À cet égard, il est important d'opérer une distinction entre:

— *les modifications qui prolongent la période de protection de la même autorisation de mise sur le marché*: Dans les cas de figure prévus à l'article 40, paragraphes 1 à 3, la période de protection de la même autorisation de mise sur le marché est prolongée. En conséquence, aucune demande portant sur un médicament générique ou hybride ne peut être introduite avant l'expiration de la période de protection prolongée.

— *les modifications qui donnent lieu à une nouvelle période de protection (distincte):* Dans les cas de figure prévus à l'article 40, paragraphes 4 et 5, ainsi que lorsque de nouvelles indications sont ajoutées à la première autorisation de mise sur le marché (sous la forme d'une modification ou d'une autorisation de mise sur le marché distincte), une période de protection distincte entre en vigueur. Cette période distincte ne concerne que la documentation technique spécifique appuyant la modification concernée; elle ne relance ni ne prolonge la période de protection de la même autorisation de mise sur le marché, et elle n'a aucune incidence sur les autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques existantes.

5.3. **Fixation de la période de protection de la même autorisation de mise sur le marché**

Date de commencement

La période de protection de la même autorisation de mise sur le marché commence à courir le jour où la première autorisation de mise sur le marché a été octroyée dans l'Union conformément à l'acquis pharmaceutique ([84]). Les nouvelles espèces cibles, les nouveaux dosages, les nouvelles formes pharmaceutiques, les nouvelles voies d'administration ou les nouvelles présentations qui peuvent être ajoutés ultérieurement au moyen d'une procédure de modification (ou d'une autorisation de mise sur le marché distincte) ne relancent pas la période de protection.

La date de début des périodes de protection applicables à la documentation technique spécifique soumise à l'appui de nouvelles indications et dans les cas de figure prévus à l'article 40, paragraphes 4 et 5, est expliquée à la section 6.4.

Durée

Conformément à l'article 39, paragraphe 1, la durée de la période de protection est de:

a) dix ans pour les médicaments vétérinaires destinés aux bovins, moutons destinés à la production de viande, porcs, poulets, chiens et chats;

b) quatorze ans pour les médicaments vétérinaires antimicrobiens destinés aux bovins, moutons destinés à la production de viande, porcs, poulets, chiens et chats contenant une substance active antimicrobienne qui n'est pas une substance active présente dans un médicament vétérinaire autorisé dans l'Union à la date d'introduction de la demande;

c) dix-huit ans pour les médicaments vétérinaires destinés aux abeilles;

d) quatorze ans pour les médicaments vétérinaires destinés aux espèces animales autres que celles visées au paragraphe 1, points a) et c).

Qui plus est, l'article 40, paragraphes 1 à 3, prévoit que, lorsque des espèces cibles supplémentaires sont incluses dans l'autorisation de mise sur le marché (ou y sont ajoutées ultérieurement), les périodes susmentionnées peuvent être prolongées jusqu'à un maximum de 18 ans. La prorogation de la période de protection ne s'applique que si la demande concernant les espèces cibles supplémentaires est soumise au moins trois ans avant l'expiration de la période de protection prévue à l'article 39. Le point de départ de la période de trois ans est la date d'introduction de la demande de modification.

La durée de la prorogation de la période de protection dépend du type d'espèces animales incluses/ajoutées à l'autorisation de mise sur le marché:

i) **Bovins, moutons destinés à la production de viande, porcs, poulets, chiens et chats («espèces cibles principales»):** Une année supplémentaire est ajoutée par espèce cible principale supplémentaire incluse dans la première autorisation de mise sur le marché, ou par espèce cible principale ajoutée ultérieurement à l'autorisation de mise sur le marché au plus tard trois ans avant l'expiration de la période de protection.

   — Exemple 1: un médicament vétérinaire obtient une autorisation de mise sur le marché pour les bovins et les porcs (10+1) et, cinq ans plus tard, il est élargi aux chats et aux chiens (+1+1); période de protection = 13 ans.

   — Exemple 2: un médicament vétérinaire antimicrobien (nouvelle substance active) obtient une autorisation de mise sur le marché pour les chats et les chiens; période de protection = 15 ans (14 +1).

ii) **Espèces cibles autres que les bovins, moutons destinés à la production de viande, porcs, poulets, chiens et chats («espèces cibles mineures»):** Quatre années supplémentaires sont ajoutées par espèce cible mineure supplémentaire incluse dans la première autorisation de mise sur le marché (sauf si la première autorisation de mise sur le marché comprend les abeilles), ou par espèce cible mineure ajoutée ultérieurement à l'autorisation de mise sur le marché au plus tard trois ans avant l'expiration de la période de protection.

([84]) Article 39, paragraphe 2, du règlement.

— Exemple 1: un médicament vétérinaire obtient une autorisation de mise sur le marché pour les canards et les dindes = 18 ans (14+4).

— Exemple 2: un médicament vétérinaire obtient une autorisation de mise sur le marché pour les canards et les dindes (14+4) et, cinq ans plus tard, il est élargi aux oies; période de protection (+4) = 18 ans ([85]).

Autorisations de mise sur le marché concernant les espèces cibles principales et mineures

L'article 40, paragraphe 1, traite du cas de figure dans lequel une ou plusieurs espèces cibles principales sont ajoutées à une autorisation de mise sur le marché qui couvre déjà une ou plusieurs espèces cibles principales. L'article 40, paragraphe 2, traite quant à lui du cas de figure dans lequel une ou plusieurs espèces cibles mineures sont ajoutées à une autorisation de mise sur le marché qui couvre déjà une ou plusieurs espèces cibles mineures. Toutefois, une même autorisation de mise sur le marché peut porter à la fois sur des espèces cibles principales et mineures.

Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché concerne à la fois des espèces cibles principales et mineures, la période de protection de la documentation technique doit être calculée comme suit:

1) si l'autorisation de mise sur le marché initiale concerne une association d'espèces cibles principales et mineures, la période de protection à appliquer en premier est celle prévue à l'article 39, paragraphe 1, point a).

2) La prorogation de la protection prévue à l'article 40, paragraphes 1 et 2, doit être ajoutée par la suite.

3) La période de protection maximale de 18 ans prévue à l'article 40, paragraphe 3, s'applique.

Les exemples suivants sont fournis à titre d'illustration:

— Exemple 1: Une demande d'autorisation de mise sur le marché concerne les bovins et les chèvres; période de protection = 14 ans (10 +4).

— Exemple 2: Une autorisation de mise sur le marché octroyée pour les chèvres et les moutons destinés à la production de viande (10+4) est élargie ultérieurement aux bovins (+1); période de protection = 15 ans.

— Exemple 3: Une autorisation de mise sur le marché octroyée pour les canards et les dindes (14+4) est élargie ultérieurement aux poulets (+1); période de protection = 18 ans ([86]).

Espèces cibles

Aux fins de l'application des règles relatives à la protection de la documentation technique, il faut interpréter la notion d'espèces cibles en considérant que les sous-types (races) ou les sous-catégories d'une espèce cible donnée ne sont pas considérés comme des espèces cibles distinctes. À titre d'exemple, l'inclusion des poules pondeuses dans le RCP d'une autorisation de mise sur le marché déjà octroyée pour les poulets de chair (pour l'indication correspondante) ne saurait être considérée comme l'ajout d'une espèce cible. De même, l'inclusion des porcelets dans le RCP d'une autorisation de mise sur le marché déjà octroyée pour les porcs adultes (pour l'indication correspondante) ne saurait être considérée comme l'ajout d'une espèce cible aux fins de l'application des règles relatives à la protection de la documentation technique.

5.4. **Protection d'autres documentations techniques**

5.4.1. ***Indications:***

Le règlement ne prévoit aucun détail spécifique concernant l'application de la protection de la documentation technique soumise en lien avec les indications. Ni les considérants faisant référence aux règles de protection de la documentation technique, ni les articles 39 et 40 ne mentionnent les indications. Cependant, conformément à l'article 38, paragraphe 3, du règlement, les indications ne font pas partie de la même autorisation de mise sur le marché. Par conséquent, de manière générale, il y a lieu de considérer que la documentation technique qui sous-tend l'ajout d'une nouvelle indication est admissible à une nouvelle période de protection distincte.

([85]) Même si la période de protection des données résultant de l'ajout de toutes les espèces cibles est de 22 ans, la limite maximale de 18 ans prévue à l'article 40, paragraphe 3, s'applique.

([86]) Même si la période de protection des données résultant de l'ajout de toutes les espèces cibles est de 19 ans, la limite maximale de 18 ans prévue à l'article 40, paragraphe 3, s'applique.

Néanmoins, il serait contraire aux objectifs de garantie d'un niveau élevé de santé publique et animale et de protection de l'environnement ainsi qu'au principe en vertu duquel les informations sur le médicament vétérinaire de référence et celles sur le médicament vétérinaire générique doivent être essentiellement similaires, comme le prévoit l'article 18, paragraphe 6, du règlement, que la fourniture d'une documentation technique en vue de confirmer, mettre à jour ou modifier les informations sur un médicament vétérinaire de référence en ce qui concerne une indication existante conduise à une divergence des informations sur le médicament entre le RCP du médicament de référence et celui du médicament générique pour ce qui est des aspects relatifs à l'usage du médicament vétérinaire pour l'indication concernée.

Ainsi, il est nécessaire de considérer que la documentation technique fournie pour appuyer les modifications des informations sur le médicament intrinsèquement liées à une indication donnée, telles que le nouveau dosage ([87]), la durée du traitement, la place dans la thérapie (par exemple, première ou deuxième ligne), ainsi que d'autres aspects des informations sur le médicament pertinentes pour l'usage sûr et efficace du médicament pour l'indication concernée (par exemple, les informations sur les traitements concomitants ou le début ou la durée de l'effet) sont couverts par la période de protection de l'indication en question. Il s'ensuit que ces modifications peuvent être reflétées, le cas échéant, dans l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires génériques.

Cette situation peut être illustrée par les exemples suivants:

— Exemple 1:

  — Une autorisation de mise sur le marché est octroyée le 15 janvier 2023 pour un médicament vétérinaire destiné au traitement des spasmes biliaires chez les chiens. La posologie pour les spasmes biliaires est modifiée en décembre 2026, à la suite de la soumission de données relevant de la propriété exclusive.

  — La protection de la documentation technique relative à l'indication pour le traitement des spasmes biliaires prend fin le 15 janvier 2033, y compris en ce qui concerne la documentation technique soumise pour modifier la posologie.

— Exemple 2:

  — Une autorisation de mise sur le marché est octroyée le 10 juin 2026 pour un médicament vétérinaire destiné au traitement symptomatique de la diarrhée chez les chiens. En septembre 2030, la durée du traitement symptomatique de la diarrhée est modifiée, suite à la fourniture de données relevant de la propriété exclusive.

  — La protection de la documentation technique relative à l'indication pour le traitement symptomatique de la diarrhée prend fin le 10 juin 2036, y compris en ce qui concerne la documentation technique soumise pour modifier la durée du traitement.

— Exemple 3:

  — Une autorisation de mise sur le marché est octroyée le 10 mars 2025 pour un médicament vétérinaire antiparasitaire destiné aux chats. À la suite des résultats d'une étude postcommercialisation imposée comme une obligation dans l'autorisation de mise sur le marché, une restriction d'utilisation est instaurée le 3 septembre 2032 pour l'indication précédemment accordée en raison de préoccupations environnementales.

  — La protection de la documentation technique prend fin le 10 mars 2035, y compris en ce qui concerne la restriction d'utilisation introduite en 2032.

— Exemple 4:

  — Une autorisation de mise sur le marché est octroyée le 5 avril 2024 pour un médicament vétérinaire autorisé pour le traitement du lymphome chez les chiens. À la suite d'une gestion des signaux, le demandeur réalise une étude postcommercialisation. À la lumière des résultats de l'étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché demande une modification des informations sur le médicament en ce qui concerne les précautions d'utilisation pour les vétérinaires qui administrent le médicament. L'autorisation de mise sur le marché est modifiée le 25 novembre 2030.

  — La protection de la documentation technique pour le traitement du lymphome prend fin le 5 avril 2034; quant à la modification apportée le 25 novembre 2030, elle ne donne lieu à aucune période de protection et doit être rapidement reflétée dans les informations sur les médicaments vétérinaires génériques, le cas échéant.

([87]) Sauf lorsque les conditions prévues à l'article 40, paragraphe 5, s'appliquent, auquel cas les quatre années de protection ne s'appliquent qu'à la documentation technique à l'appui du nouveau dosage.

Période de protection

Il est important de relever que, les nouvelles indications ne faisant pas partie de la même autorisation de mise sur le marché, l'octroi d'une nouvelle indication ne prolonge pas la protection de l'autorisation de mise sur le marché précédemment délivrée et ne relance pas la période de protection de la même autorisation de mise sur le marché sous-jacente. La période de protection accordée à la nouvelle indication concerne exclusivement la documentation technique sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité liée à l'octroi de la nouvelle indication. Cette période commence à la date d'adoption de la décision accordant la nouvelle indication (indépendamment de la date à laquelle l'autorisation de mise sur le marché initiale a été octroyée).

Compte tenu de l'objectif général des règles relatives à la protection de la documentation technique et du libellé spécifique de l'article 40, paragraphes 1 à 3, qui lie la prorogation de la période de protection à l'octroi de la première autorisation de mise sur le marché, il convient d'estimer que les périodes de prorogation supplémentaires prévues dans ces articles ne s'appliquent pas à la documentation technique fournie à l'appui d'une nouvelle indication après l'octroi de la première autorisation de mise sur le marché.

En conséquence, la période de protection de la documentation technique soumise pour étayer une nouvelle indication (après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché) est fixée selon les seules périodes prévues à l'article 39. Cela peut être illustré par les exemples suivants:

— Exemple 1:

  — Le 30 juin 2023, la société A obtient une autorisation de mise sur le marché pour le médicament A, dont le RCP inclut l'indication X chez les moutons destinés à la production de viande. Ultérieurement, la même société soumet la documentation technique utile pour élargir l'autorisation de mise sur le marché afin d'inclure la nouvelle indication Y chez les chèvres; la modification est autorisée le 15 septembre 2025.

  — L'ajout des chèvres en tant qu'espèce cible en 2025 concerne une indication qui n'est pas couverte par la même autorisation de mise sur le marché et ne peut donc pas prolonger la période de protection de cette dernière. Dès lors, la société B peut introduire une demande portant sur un médicament générique pour l'indication X chez les moutons destinés à la production de viande en utilisant le médicament A comme médicament vétérinaire de référence à partir du 30 juin 2031 (c'est-à-dire deux ans avant l'expiration de la période de protection de dix ans).

  — La société B peut présenter une demande de modification portant sur un médicament générique et couvrant la nouvelle indication Y chez les chèvres en utilisant le médicament A comme médicament vétérinaire de référence à partir du 15 septembre 2037 (c'est-à-dire deux ans avant l'expiration de la période de protection de 14 ans).

— Exemple 2:

  — Le 30 juin 2023, la société A obtient une autorisation de mise sur le marché pour le médicament A, dont le RCP inclut l'indication X chez les moutons destinés à la production de viande et chez les chèvres. Ultérieurement, la même société soumet la documentation technique utile pour élargir l'autorisation de mise sur le marché afin d'inclure la nouvelle indication Y chez les moutons destinés à la production de viande et chez les chèvres; la modification est autorisée le 15 septembre 2025.

  — La période de protection pour l'indication X est de 14 ans (10+4). Dès lors, la société B peut introduire une demande portant sur un médicament générique pour l'indication X chez les moutons destinés à la production de viande et chez les chèvres en utilisant le médicament A comme médicament vétérinaire de référence à partir du 30 juin 2035 (c'est-à-dire deux ans avant l'expiration de la période de protection).

  — La période de protection pour la nouvelle indication Y est de dix ans ([88]). Dès lors, la société B peut introduire une demande portant sur un médicament générique pour l'indication Y chez les moutons destinés à la production de viande et chez les chèvres en utilisant le médicament A comme médicament vétérinaire de référence à partir du 15 septembre 2033 (c'est-à-dire deux ans avant l'expiration de la période de protection).

([88]) La sous-section «Autorisations de mise sur le marché concernant les espèces cibles principales et mineures» de la section 6.3 explique comment fixer la durée de la période de protection lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée pour une espèce cible principale et une espèce cible mineure. Dans l'exemple en question, la période de protection qui doit être fixée en premier est celle qui s'applique aux moutons destinés à la production de viande. En outre, étant donné que l'exemple se rapporte à une nouvelle indication, la période de protection de la documentation technique pertinente à l'appui de l'indication n'est pas prolongée par l'ajout d'une espèce cible (les chèvres).

Enfin, il convient de noter que la période de protection de la documentation technique telle que détaillée ci-dessus s'applique indépendamment du fait de savoir si la nouvelle indication est demandée en tant qu'autorisation de mise sur le marché distincte ou en tant que modification d'une autorisation de mise sur le marché existante. Opérer une distinction entre les développements autorisés au moyen de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché distincte et les développements autorisés à travers la modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché initiale ferait primer la forme sur le fond et permettrait d'obtenir une protection supplémentaire ([89]).

5.4.2. ***Essais d'innocuité et études de résidus, études précliniques et essais cliniques concernant les limites maximales de résidus («LMR»):***

L'article 40, paragraphe 4, prévoit une protection de cinq ans pour les essais d'innocuité et les études de résidus, les études et les essais associés aux données fournies pour établir une LMR conformément au règlement (CE) n° 470/2009 dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou dans le cadre d'une modification. La période de protection commence à courir à la date d'adoption de la décision octroyant l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle lesdits essais et études ont été réalisés.

La protection accordée au titre de l'article 40, paragraphe 4, du règlement se limite exclusivement aux tests, études et essais concernés et ne prolonge pas la période de protection de la même autorisation de mise sur le marché.

5.4.3. ***Modifications de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou du dosage qui ont démontré une réduction de la résistance aux antimicrobiens ou aux antiparasitaires ou une amélioration du rapport bénéfice/risque:***

Les études précliniques et les essais cliniques soumis à l'appui de ces modifications bénéficient d'une protection de quatre ans, au cours de laquelle les autres demandeurs ne peuvent pas renvoyer aux études et essais concernés, sauf s'ils ont obtenu une lettre d'accès.

Aux termes de l'article 40, paragraphe 5, la modification de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou du dosage doit être un facteur entraînant a) une réduction de la résistance aux médicaments antimicrobiens ou antiparasitaires, ou b) une amélioration du rapport bénéfice-risque du médicament vétérinaire. Il n'est pas exclu qu'une modification de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou du dosage soit également associée à une autre modification. Dans ce cas, pour que la protection de la documentation technique prévue à l'article 40, paragraphe 5, s'applique, il sera toujours nécessaire de démontrer en quoi la modification de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou du dosage contribue à l'amélioration alléguée du rapport bénéfice/risque ou à la réduction de la résistance.

La protection spécifique accordée au titre de l'article 40, paragraphe 5, dépend de l'évaluation par les autorités, dont il ressort qu'une modification de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou du dosage a démontré une réduction de la résistance aux médicaments antimicrobiens ou antiparasitaires ou une amélioration du rapport bénéfice/risque. Il y a lieu de noter que l'évaluation du respect des conditions énoncées à l'article 40, paragraphe 5, se fait séparément de l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité du médicament vétérinaire et de son rapport bénéfice/risque. Par exemple, il est possible qu'une modification du dosage soit accordée même si l'autorité compétente concernée ne fait pas droit à la demande du demandeur en application de l'article 40, paragraphe 5. Lorsque les conditions imposées à l'article 40, paragraphe 5, sont remplies, une déclaration explicite est jointe au rapport d'évaluation public.

La protection accordée au titre de l'article 40, paragraphe 5, du règlement se limite exclusivement aux études précliniques ou essais cliniques concernés et ne prolonge pas la période de protection de la même autorisation de mise sur le marché. La période de protection commence au moment où la modification en question est accordée (indépendamment de la date à laquelle l'autorisation de mise sur le marché initiale a été octroyée).

5.5. **Innovation par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées en vertu des articles 18 et 19**

Le règlement vise, entre autres, à stimuler l'innovation grâce à un système renforcé de protection de la documentation technique. L'innovation dans l'industrie des médicaments vétérinaires peut provenir de développeurs qui introduisent une demande d'autorisation de mise sur le marché étayée par des études précliniques et des essais cliniques, mais elle peut également provenir de titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques qui investissent dans l'innovation de leurs médicaments et continuent de développer ces derniers, par exemple en ajoutant de nouvelles indications ou de nouvelles espèces cibles. Le considérant 36 confirme que le législateur a voulu récompenser non seulement l'innovation en ce qui concerne les nouveaux médicaments vétérinaires, mais aussi l'innovation apportée aux médicaments vétérinaires bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché.

([89]) Voir arrêt du 28 juin 2017, *Novartis Europharm/Commission*, C-629/15 P, EU:C:2017:498.

La protection de la documentation technique prévue aux articles 39 et 40 du règlement n'est ni liée ni limitée à des types de demandes précis ([90]). Par conséquent, l'innovation introduite dans une autorisation de mise sur le marché et étayée par une documentation technique peut bénéficier d'une protection, indépendamment de sa base juridique, pour autant que les conditions applicables énoncées dans le règlement soient remplies.

Compte tenu de l'article 38, paragraphe 3, du règlement, la période de protection prévue aux articles 39 et 40 doit être calculée comme expliqué dans les sections 6.5.1 et 6.5.2.

5.5.1. ***Documentation technique à l'appui d'un nouveau dosage, d'une nouvelle forme pharmaceutique, d'une nouvelle voie d'administration ou d'une nouvelle espèce cible:***

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché initialement délivrée au titre de l'article 18 (ou 19) peuvent produire la documentation technique exigée pour ajouter de nouveaux dosages, formes pharmaceutiques, voies d'administration ou espèces cibles qui ne sont pas autorisés pour le médicament vétérinaire de référence. Cette innovation peut être apportée au moyen d'une modification de l'autorisation de mise sur le marché existante ou par l'introduction d'une demande distincte. Les conséquences sur la protection de la documentation technique correspondante devraient être les mêmes.

Lorsque les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché délivrée au titre de l'article 18 (ou 19) obtiennent de nouveaux dosages, formes pharmaceutiques, voies d'administration ou espèces cibles sur la base d'une documentation technique qu'ils ont élaborée, les périodes de protection prévues à l'article 39 s'appliquent à la documentation technique correspondante, compte tenu du concept de la même autorisation de mise sur le marché. Étant donné que la notion de même autorisation de mise sur le marché ne s'applique pas à des titulaires différents, il convient d'opérer une distinction entre les deux cas de figure suivants:

— Cas de figure 1*: Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché délivrée au titre de l'article 18 (ou 19) n'est pas le même que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence*: la documentation technique soumise pour ajouter de nouveaux dosages, formes pharmaceutiques, voies d'administration ou espèces cibles bénéficie des périodes de protection prévues à l'article 39. La période de protection commence à courir au moment de l'octroi de la modification concernée (ou, le cas échéant, de la délivrance de la nouvelle autorisation de mise sur le marché).

  Il convient de noter qu'une fois que le titulaire a bénéficié de la période de protection prévue à l'article 39, tout ajout ultérieur d'espèces cibles supplémentaires à la même autorisation de mise sur le marché ne peut bénéficier que de la période de protection prévue à l'article 40 (indépendamment du fait de savoir si cette extension à de nouvelles espèces se fait au moyen d'une modification ou d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché). Le concept de même autorisation de mise sur le marché s'applique aussi à l'ajout ultérieur de nouveaux dosages, formes pharmaceutiques ou voies d'administration (que ce soit au moyen d'une modification ou d'une nouvelle demande).

  Exemple:

  — La société A détient une autorisation de mise sur le marché générique pour un médicament vétérinaire autorisé pour le traitement de l'ulcère gastrique chez les chiens (identique au médicament vétérinaire de référence). Après avoir présenté la documentation technique requise, la société A élargit l'autorisation de mise sur le marché au traitement de l'ulcère gastrique chez les chats. La documentation technique produite par la société A est éligible à une protection de dix ans [application de la période de protection prévue à l'article 39, paragraphe 1, point a)].

  — Si, cinq ans après la modification susmentionnée, la société A élabore des informations techniques complémentaires pour élargir l'indication aux chevaux, la documentation technique produite par la société A à l'appui de l'autorisation du médicament vétérinaire pour le traitement de l'ulcère gastrique chez les chats et les chevaux bénéficierait d'une protection de 14 ans (10+4).

([90]) Voir article 38, paragraphe 1, du règlement.

— Cas de figure 2: *Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché délivrée au titre de l'article 18 (ou 19) est le même que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence («médicament autogénérique»)*: Étant donné que l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence et l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique font partie de la même autorisation de mise sur le marché, il n'est pas possible pour ce titulaire de contourner les périodes de protection prévues à l'article 39 en introduisant une nouvelle demande au titre de l'article 18 (ou 19). Ainsi, l'ajout de nouveaux dosages, formes pharmaceutiques et voies d'administration ne peut donner lieu à des périodes de protection au titre de l'article 39, car ils sont couverts par la même autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence. Toutefois, l'ajout de nouvelles espèces cibles donne lieu à la période de protection supplémentaire prévue à l'article 40 (pour autant que les conditions applicables prévues audit article soient remplies).

Exemple:

— La société B détient une autorisation de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire autorisé pour le traitement de l'ulcère gastrique chez les chiens. Trois ans après avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché, la société B élargit l'autorisation de mise sur le marché au traitement de l'ulcère gastrique chez les chats. Quatre ans après la modification susmentionnée, la société B élargit l'autorisation de mise sur le marché aux chevaux. La documentation technique à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'ulcère gastrique chez les chiens, les chats et les chevaux bénéficie d'une période de protection de 15 ans (10+1+4).

5.5.2. ***Documentation technique à l'appui d'une nouvelle indication:***

La période de protection commence à courir à la date à laquelle l'autorisation de mise sur le marché est modifiée en vue de l'inclusion de la nouvelle indication.

Exemple:

— Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché générique pour un médicament vétérinaire destiné au traitement des poulets présente des études et essais supplémentaires en vue d'ajouter une nouvelle indication (également pour le traitement des poulets) cinq ans après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché générique.

— Période de protection = dix ans à compter de l'octroi de l'indication supplémentaire (la protection s'applique uniquement à la documentation technique soumise à l'appui de l'indication supplémentaire).

5.6. **Protection de la documentation technique pour les autorisations de mise sur le marché octroyées avant le 28 janvier 2022**

La documentation technique étayant les autorisations de mise sur le marché octroyées avant le 28 janvier 2022 bénéficie des périodes d'exclusivité des données et de protection du marché prévues par la directive 2001/82/CE.

Néanmoins, la documentation technique à l'appui des modifications apportées à ces autorisations de mise sur le marché peut bénéficier des périodes de protection prévues par le règlement (UE) 2019/6 si les conditions applicables prévues par ledit règlement sont remplies. Différents cas de figure peuvent se présenter, notamment:

— **Termes des autorisations de mise sur le marché existantes:** L'article 152, paragraphe 3, prévoit que les périodes de protection visées à l'article 39 ne s'appliquent pas aux médicaments vétérinaires de référence pour lesquels une autorisation a été délivrée avant le 28 janvier 2022. Cet article vise à maintenir les périodes de protection applicables en vertu de la directive 2001/82/CE pour ce qui est de la documentation technique présentée à l'appui des termes des autorisations de mise sur le marché accordées avant le 28 janvier 2022.

Il s'ensuit que les périodes de protection prévues à l'article 39 ne s'appliquent pas à la documentation technique soumise à l'appui des termes des autorisations de mise sur le marché accordées avant le 28 janvier 2022. Par exemple, la période de protection de la documentation technique soumise à l'appui d'une autorisation de mise sur le marché pour une espèce animale mineure octroyée en janvier 2019 n'est pas automatiquement portée à 14 ans.

— **Nouvelles indications:** La notion de même autorisation de mise sur le marché présentée à l'article 38, paragraphe 3, s'applique aux autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 28 janvier 2022 ([91]). Étant donné qu'en vertu du règlement, la même autorisation de mise sur le marché n'englobe plus les nouvelles indications, la documentation technique présentée pour étayer une nouvelle indication accordée après le 28 janvier 2022 bénéficie d'une période de protection.

([91]) Voir article 152, paragraphe 1, du règlement.

Bien que le règlement n'établisse pas spécifiquement les périodes de protection applicables dans le cas de figure susmentionné, les considérations suivantes plaident en faveur de l'application des périodes prévues à l'article 39:

— la nouvelle indication ne fait pas partie de la même autorisation de mise sur le marché existant avant le 28 janvier 2022; et

— il serait incohérent d'appliquer des périodes de protection différentes selon que la nouvelle indication est soumise en tant que modification d'une autorisation de mise sur le marché existante ou en tant que nouvelle autorisation de mise sur le marché.

Il est utile de souligner que la période de protection ne s'applique qu'à la documentation technique présentée pour étayer l'indication concernée et qu'elle ne prolonge pas la protection applicable aux autres aspects de l'autorisation de mise sur le marché.

— **Nouvelles espèces cibles**: L'article 40 s'applique depuis le 28 janvier 2022 à l'ensemble des autorisations de mise sur le marché, y compris celles délivrées conformément à la directive 2001/82/CE ou au règlement (CE) n° 726/2004 ([92]). Bien que le libellé de l'article 40 soit interprété par référence aux périodes de protection prévues à l'article 39, dans le cas de figure où une nouvelle espèce cible est ajoutée à une autorisation de mise sur le marché délivrée avant le 28 janvier 2022, il convient de tenir compte également de l'article 152, paragraphe 3.

Étant donné que l'article 152, paragraphe 3, du règlement, empêche la réouverture des périodes de protection en ce qui concerne la documentation technique présentée à l'appui des termes des autorisations de mise sur le marché accordées avant le 28 janvier 2022, il convient de déduire que, dans le cas de figure en question, les périodes de protection prévues à l'article 40 doivent être appliquées comme suit:

— Nouvelles espèces cibles prévues à l'article 40, paragraphe 1 (espèces cibles principales): une période supplémentaire d'un an par rapport à la période de protection en vigueur en application de la directive 2001/82/CE s'appliquerait pour chaque espèce cible supplémentaire, pour autant que (dans le cas d'une modification) la demande ait été introduite au moins trois ans avant l'expiration de la période de protection en vertu de la directive 2001/82/CE.

— Nouvelles espèces cibles prévues à l'article 40, paragraphe 2 (espèces cibles mineures): une période supplémentaire de quatre ans par rapport à la période de protection en vigueur en application de la directive 2001/82/CE s'appliquerait pour chaque espèce cible supplémentaire, pour autant que (dans le cas d'une modification) la demande ait été introduite au moins trois ans avant l'expiration de la période de protection en vertu de la directive 2001/82/CE.

La période maximale de 18 ans prévue à l'article 40, paragraphe 3, s'appliquerait aux deux cas de figure susmentionnés.

— **Nouvelles formes pharmaceutiques, nouvelles voies d'administration ou nouveaux dosages répondant aux exigences de l'article 40, paragraphe 5:** Après le 28 janvier 2022, la période de protection supplémentaire de quatre ans accordée aux études et essais concernés s'applique (à compter de la date de la décision approuvant la modification ou l'autorisation de mise sur le marché correspondante) à toutes les autorisations de mise sur le marché, y compris celles octroyées conformément à la directive 2001/82/CE ou au règlement (CE) n° 726/2004 ([93]).

Il est utile de souligner que la période de protection ne s'applique qu'à la documentation technique présentée pour étayer l'établissement de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou du dosage en question et qu'elle ne prolonge pas la protection applicable aux autres aspects de l'autorisation de mise sur le marché.

— **Documentation technique à l'appui des LMR:** Après le 28 janvier 2022, la période de protection supplémentaire de cinq ans accordée aux tests, études et essais concernés comme énoncé à l'article 40, paragraphe 4, s'applique (à compter de la date de la décision approuvant la modification ou l'autorisation de mise sur le marché correspondante) à toutes les autorisations de mise sur le marché, y compris celles octroyées conformément à la directive 2001/82/CE ou au règlement (CE) n° 726/2004 ([94]).

([92]) Voir article 152, paragraphe 1, du règlement.
([93]) Voir article 152, paragraphe 1, du règlement.
([94]) Voir article 152, paragraphe 1, du règlement.

Il est utile de souligner que la période de protection ne s'applique qu'à la documentation technique présentée pour étayer la fixation de la LMR concernée et qu'elle ne prolonge pas la protection applicable aux autres aspects de l'autorisation de mise sur le marché.

6. PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT ET CONSIDÉRATIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ HUMAINE

6.1. Évaluation des risques pour l'environnement

Les risques d'effets indésirables sur l'environnement font partie du profil de risque des médicaments vétérinaires ([95]). Il s'ensuit qu'une autorisation de mise sur le marché sera refusée s'il est considéré que les risques pour l'environnement, lorsqu'ils sont évalués par rapport aux bénéfices, rendent défavorable le rapport bénéfice/risque du médicament vétérinaire. Qui plus est, le règlement exige que les autorisations de mise sur le marché soient refusées si les risques pour l'environnement ne sont pas suffisamment pris en considération ([96]).

L'évaluation des risques pour l'environnement fait partie des informations d'innocuité qui doivent être fournies dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les demandes introduites en vertu de l'article 18, 19 ou 21 du règlement renvoient aux données soumises à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire antérieur. Dans cette circonstance, étant donné que les risques environnementaux ont déjà été évalués pour le médicament vétérinaire précédemment autorisé, la présentation d'une évaluation des risques pour l'environnement n'est pas nécessaire, à moins que le médicament vétérinaire de référence ou auquel il est fait référence n'ait été autorisé avant le 1er octobre 2005 (voir section 4.5.5.1 et section 4.8).

6.2. Informations sur le médicament et mesures d'atténuation des risques

Les risques pour l'environnement que posent les médicaments vétérinaires sont liés à leur composition et au niveau d'exposition estimé, qui est à son tour déterminé par la forme pharmaceutique, le dosage et la voie d'administration ainsi que par l'utilisation prévue (indication et espèces cibles). À moins que cela ne soit dûment justifié (par exemple, une voie d'administration différente produisant une incidence considérable sur l'excrétion), les informations sur les risques pour l'environnement et, le cas échéant, les mesures d'atténuation des risques pour les médicaments vétérinaires ayant une composition analogue devraient être similaires.

Dans les cas où les informations sur le médicament vétérinaire de référence ou auquel il est fait référence ne contiennent aucune donnée sur les risques pour l'environnement, mais que ce type de données est mis à disposition par la suite (par exemple, après l'évaluation des autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires analogues), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence ou auquel il est fait référence en question doit mettre à jour les informations sur le médicament comme il se doit ([97]).

6.3. Substances actives persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (vPvB)

Conformément à l'article 37, paragraphe 2, point j), les autorités compétentes ne peuvent octroyer une autorisation de mise sur le marché à un médicament vétérinaire destiné à être utilisé chez les animaux producteurs d'aliments si celui-ci contient une substance active persistante, bioaccumulable et toxique («PBT») ou très persistante et très bioaccumulable («vPvB»), à moins que la substance active en question ne soit indispensable pour prévenir ou maîtriser un risque grave pour la santé animale.

L'identification d'une substance donnée comme PBT ou vPvB doit se faire conformément aux critères d'identification définis à l'annexe XIII du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil (règlement REACH) ([98]). Ainsi, lorsqu'il a été déterminé qu'une substance est PBT/vPvB selon les critères d'identification du règlement REACH, cette détermination est pertinente aux fins de l'application de l'article 37, paragraphe 2, point j).

([95]) Voir la définition du rapport bénéfice/risque formulée à l'article 4, point 19, du règlement.
([96]) Voir article 37, paragraphe 2, point i), du règlement.
([97]) Voir article 58, paragraphe 4, du règlement.
([98]) Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JO L 396 du 30.12.2006, p. 1).

La détermination du caractère essentiel de la substance active pour prévenir ou maîtriser un risque grave pour la santé animale s'effectue lors de l'évaluation de la demande.

Demandes introduites au titre du règlement

L'article 37, paragraphe 2, point j), s'applique aux demandes d'autorisation de mise sur le marché ou de modification visant à élargir une autorisation de mise sur le marché existante à une espèce productrice d'aliments. Il convient de souligner que cette disposition s'applique en outre aux demandes d'autorisation de mise sur le marché introduites en vertu des articles 18, 19 ou 21.

Le règlement n'exige aucune mise à jour de l'évaluation visant à déterminer si la substance active reste essentielle après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Cependant, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées après le 28 janvier 2022 sont tenus de se conformer aux obligations énoncées à l'article 58. Dès lors, les considérations de la section ci-dessous s'appliquent mutatis mutandis à ce cas de figure.

Autorisations de mise sur le marché octroyées avant l'application du règlement ([99])

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché octroyées avant que l'article 37, paragraphe 2, point j), ne devienne applicable ne sont pas tenus de démontrer que les substances actives PBT ou vPvB contenues dans les médicaments destinés aux animaux producteurs d'aliments sont essentielles. Toutefois, étant donné que les risques pour l'environnement et pour la santé humaine font partie du profil de risque des médicaments vétérinaires, la question de savoir si une substance active est PBT ou vPvB peut avoir une incidence sur le rapport bénéfice/risque global des médicaments vétérinaires autorisés.

Bien que l'identification d'une substance active en tant que PBT ou vPvB n'ait pas automatiquement d'incidence sur la validité des autorisations de mise sur le marché existantes, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent évaluer le profil de risque des médicaments vétérinaires concernés à l'aune des nouvelles preuves et faire savoir aux autorités compétentes si ces nouvelles informations ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque du médicament ([100]).

Par ailleurs, l'article 58, paragraphe 4, exige des titulaires d'autorisations de mise sur le marché qu'ils mettent à jour les informations sur le médicament d'après les connaissances scientifiques les plus récentes. Cette obligation englobe également toute nouvelle information relative aux effets du médicament vétérinaire sur l'environnement ou la santé publique.

Les autorités compétentes peuvent également exiger des titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés qu'ils fournissent des données attestant que le rapport bénéfice/risque reste positif. De plus, le rapport bénéfice/risque pourrait également être réévalué dans le cadre d'activités postérieures à l'autorisation ou dans le cadre d'une saisine dans l'intérêt de l'Union.

([99]) La présente section s'applique aussi aux autorisations de mise sur le marché délivrées après le 28 janvier 2022 et dont la procédure d'évaluation a été achevée conformément au règlement (CE) n° 726/2004 ou à la directive 2001/82/CE.

([100]) Voir article 58, paragraphe 10, du règlement.

ANNEXE

GLOSSAIRE

1. **Même médicament vétérinaire:**

   La section E3 de la communication de la Commission concernant les procédures communautaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments ([1]) explique que tous les médicaments qui ont la même composition qualitative et quantitative en principes actifs (c'est-à-dire le même dosage) ainsi que la même forme pharmaceutique doivent être considérés comme le même médicament. Cette définition est pertinente pour l'interaction entre les procédures nationales et centralisée ainsi que pour le fonctionnement de la procédure décentralisée, de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure de reconnaissance ultérieure. Dans ce contexte, il convient également de tenir compte de la définition du «demandeur» et du «titulaire d'une autorisation de mise sur le marché», comme expliqué dans la section 3.3.

2. **Indication:**

   Il s'agit de l'utilisation revendiquée pour un médicament vétérinaire. Elle peut comprendre le traitement, la prévention ou l'établissement du diagnostic d'une maladie, les usages zootechniques ou l'euthanasie.

3. **Présentation:**

   Les diverses tailles de conditionnement sont considérées comme des présentations différentes; par exemple, une boîte de 30 comprimés et une boîte de 60 comprimés d'un médicament vétérinaire donné constituent deux présentations distinctes.

4. **Nouvelle substance active**:

   Une nouvelle substance active vétérinaire chimique, biologique ou radiopharmaceutique comprend:

   i) une substance chimique, biologique ou radiopharmaceutique qui n'a pas encore été autorisée en tant que substance active entrant dans la composition d'un médicament vétérinaire dans l'Union européenne, et

   ii) une substance chimique, biologique ou radiopharmaceutique qui a été autorisée précédemment en tant que substance active entrant dans la composition d'un médicament vétérinaire dans l'Union européenne, pour autant que les conditions suivantes soient remplies:

      — pour les substances chimiques: un isomère, un mélange d'isomères, un complexe, un dérivé ou un sel d'une substance chimique précédemment autorisée en tant que substance active entrant dans la composition d'un médicament vétérinaire dans l'Union européenne, mais dont les propriétés en matière d'innocuité ou d'efficacité diffèrent sensiblement de celles de la substance chimique précédemment autorisée;

      — pour les substances biologiques: une substance biologique précédemment autorisée en tant que substance active entrant dans la composition d'un médicament vétérinaire dans l'Union européenne, mais dont les propriétés en matière d'innocuité ou d'efficacité diffèrent sensiblement en raison de différences dans l'un ou plusieurs des éléments suivants: la structure moléculaire, la nature de la matière de départ ou le procédé de fabrication;

   pour les médicaments vétérinaires immunologiques: le remplacement ou l'ajout d'un nouvel antigène ou d'une nouvelle souche dans le cas de médicaments vétérinaires immunologiques déjà autorisés ne doit pas être considéré comme un remplacement/ajout d'une nouvelle substance active. Les nouveaux isolats ou variants de micro-organismes qui ont été autorisés dans un médicament vétérinaire immunologique ne doivent pas non plus être considérés comme de nouvelles substances actives.

([1]) Journal officiel C 229 du 22.7.1998, p. 4.