

Communication de la Commission concernant les procédures communautaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments

(98/C 229/03)

INTRODUCTION

Dans le cadre de la stratégie globale de réalisation d'un marché unique pour les produits pharmaceutiques, une série de nouvelles procédures d'octroi d'autorisations de mise sur le marché a été introduite. Le 1^{er} janvier 1995, sont entrées en vigueur deux nouvelles procédures pour l'autorisation des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil ⁽¹⁾ a établi une procédure communautaire en vue de l'octroi de l'autorisation des médicaments (la procédure dite «centralisée») et a institué une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM). En outre, trois directives ⁽²⁾ ont modifié la législation communautaire existante en matière de produits pharmaceutiques pour créer une nouvelle procédure de «reconnaissance mutuelle» pour l'autorisation des médicaments à usage humain et vétérinaire ⁽³⁾ sur la base du principe de la reconnaissance mutuelle des autorisations nationales, un arbitrage communautaire juridiquement contraignant étant prévu en cas de désaccord entre les États membres.

La période de transition de trois ans prévue en 1995 pour la procédure de reconnaissance mutuelle s'est terminée le 1^{er} janvier 1998. Depuis cette date, l'accès au marché communautaire est soumis soit à la procédure centralisée, soit à la procédure de reconnaissance mutuelle.

Les procédures nationales indépendantes restent en place mais, à partir du 1^{er} janvier 1998, sont strictement limitées à la phase initiale de reconnaissance mutuelle (octroi de l'autorisation de mise sur le marché par l'État membre de référence) et aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un État membre.

La période de transition pour la reconnaissance mutuelle étant terminée, il convient d'examiner maintenant un certain nombre d'éléments de façon à veiller à ce que le nouveau système communautaire d'autorisation de mise sur le marché continue de fonctionner normalement. C'est la raison pour laquelle la Commission souhaite préciser sa position sur certains aspects relatifs à l'application de la procédure centralisée et de la procédure de reconnaissance mutuelle.

A. CHAMP D'APPLICATION DU RÈGLEMENT (CEE) n° 2309/93

En vertu de l'article 3, paragraphe 1, du règlement (CEE) n° 2309/93, aucun médicament visé à la partie A de l'annexe ne peut être placé sur le marché dans la Communauté sans qu'une autorisation de mise sur le marché ait été accordée par la Communauté, conformément aux dispositions de ce règlement (recours obligatoire à la procédure centralisée).

L'article 3, paragraphe 2, du règlement prévoit la possibilité que la personne responsable de la mise sur le marché d'un médicament visé à la partie B de l'annexe puisse demander qu'une autorisation de mise sur le marché du médicament soit accordée par la Communauté, conformément aux dispositions de ce règlement (recours facultatif à la procédure centralisée).

Afin de cerner le champ d'application de la procédure centralisée, il est essentiel de définir des critères exacts permettant de déterminer si un médicament entre dans la catégorie des médicaments pour lesquels une autorisation communautaire de mise sur le marché est obligatoire («médicaments de la liste a») ou dans celle des médicaments pour lesquels la procédure centralisée est facultative («produits de la liste B»).

1. Partie A de l'annexe — Médicaments issus d'un procédé biotechnologique

La procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments issus des procédés biotechnologiques décrits dans la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93. À l'origine, la biotechnologie était considérée comme la seule possibilité de mettre au point certains nouveaux médicaments. Mais, à l'heure actuelle, les techniques de biotechnologie peuvent aussi être utilisées dans la fabrication de médicaments existants pour accroître leur rendement, améliorer leur qualité ou réduire leur impact sur l'environnement.

La partie A de l'annexe du règlement précité couvre les médicaments issus des procédés biotechnologiques suivants:

- technologie de l'ADN recombinant,
- expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des cellules de procaryotes et d'eucaryotes, y compris de cellules transformées de mammifères,

⁽¹⁾ JO L 214 du 24.8.1993, p. 1.

⁽²⁾ Directives 93/39/CEE, 93/40/CEE et 93/41/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22, 31 et 40).

⁽³⁾ Pour des raisons de lisibilité et de clarté de la communication, le texte se référera uniquement aux directives concernant les médicaments à usage humain; les références des directives concernant les médicaments à usage vétérinaire seront indiquées dans les notes de bas de page.

— méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.

Plusieurs exemples de médicaments couverts par la partie A ont déjà été donnés dans la communication 94/C 82/04 (*) de la Commission:

- produits destinés à la thérapie génique,
- vaccins dont la souche est issue de la technologie de l'ADN recombinant, y compris par délétion d'un gène,
- tout médicament pour lequel un anticorps monoclonal est utilisé à un stade quelconque du procédé de fabrication.

a) *Médicament mis au point à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant*

Étant donné que la signification de l'expression «médicament mis au point à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant» continue de soulever des questions de compréhension, la Commission souhaite préciser son interprétation de ces termes et, par voie de conséquence, le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93.

En premier lieu, il convient de rappeler que les principaux objectifs de la procédure centralisée étaient d'améliorer le fonctionnement du marché unique en ce qui concerne les médicaments, d'éviter que des évaluations scientifiques soient réalisées plusieurs fois, de réduire la charge administrative et, en définitive, de promouvoir l'industrie pharmaceutique européenne. Les médicaments mis au point à l'aide de procédés biotechnologiques étaient considérés comme un point de départ approprié et prometteur pour la procédure centralisée. En second lieu, il convient de souligner que, en vertu de la législation communautaire dans le domaine des produits pharmaceutiques, la qualité, la sécurité et l'efficacité de tout médicament doivent être garanties, tant par la procédure centralisée que par la procédure décentralisée, la protection de la santé publique étant l'objectif ultime de la législation communautaire dans ce domaine.

Aussi, pour assurer un fonctionnement efficace et sans heurts de ces procédures, il est particulièrement important de déterminer quelles sont les catégories de substances mises au point à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant qui constituent, lorsqu'elles entrent dans la composition des médicaments, un élément essentiel d'appréciation dans la détermination du choix de la procédure à suivre.

(*) JO C 82 du 19.3.1994, p. 4.

Dans ce contexte, la Commission considère qu'il convient d'appliquer la définition fournie dans la monographie de la Pharmacopée européenne pour les médicaments issus de la technologie de l'ADN recombinant (monographie n° 1997,784), qui fait partie de la législation communautaire relative aux produits pharmaceutiques, en particulier dans le cadre de la directive 75/318/CEE (5).

Ainsi, tout médicament qui contient un composant protéique obtenu à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant entre dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93, que ce composant soit ou non un principe actif de ce médicament.

b) *Produits destinés à la thérapie génique*

La thérapie génique comprend une série de procédés destinés à obtenir le transfert d'un gène, essentiellement un morceau d'ADN, dans des tissus humains et ensuite son expression *in vivo*. Les systèmes de transfert et d'expression de gènes à visée thérapeutique consistent en un gène thérapeutique et un système d'expression contenus dans un système d'administration appelé «vecteur». Celui-ci peut être un vecteur viral (vecteur rétroviral ou adénoviral, par exemple) ou un vecteur non viral (liposomes cationiques ou conjugués moléculaires, par exemple). Les vecteurs eux-mêmes, indépendamment de leur nature physique, doivent être considérés comme faisant partie du «produit destiné à la thérapie génique», qui est un médicament au sens de la législation communautaire en matière de produits pharmaceutiques. En effet, les vecteurs constituent une partie intrinsèque de ce produit doté d'un effet thérapeutique.

c) *Thérapie cellulaire*

La thérapie cellulaire consiste en l'administration à l'homme de cellules vivantes autologues (c'est-à-dire provenant du patient lui-même), de cellules allogéniques (provenant d'un autre être humain), voire de cellules xénogéniques (provenant d'un animal). Après sélection, ces cellules peuvent avoir été manipulées ou traitées dans une certaine mesure afin de modifier leurs caractéristiques biologiques avant leur administration au patient. Cette définition couvre l'expansion

(5) JO L 147 du 9.6.1975, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE. Pour les médicaments vétérinaires: directive 81/852/CEE (JO L 317 du 6.11.1981, p. 16). Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/40/CEE.

et l'activation *ex vivo* de populations cellulaires auto-logues (immunothérapie adoptive, par exemple) et l'utilisation de cellules allogéniques ou xénogéniques contenues dans des microcapsules pour des médicaments de substitution de nature protéique.

Les produits destinés à la thérapie cellulaire doivent être considérés comme des médicaments soumis à une autorisation de mise sur le marché s'ils sont fabriqués de façon industrielle. Si des produits de thérapie cellulaire sont issus de l'un des procédés biotechnologiques visés dans la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93, ils doivent alors être autorisés par la Communauté.

2. Partie B de l'annexe — Médicaments de haute technologie et médicaments contenant de nouvelles substances actives

La procédure centralisée est facultative pour les médicaments visés à la partie B de l'annexe. Ce caractère facultatif n'ôte rien aux effets juridiques de la procédure, notamment les caractéristiques juridiques de l'autorisation communautaire de mise sur le marché. Dès lors, il convient de souligner qu'un médicament pour lequel une autorisation communautaire de mise sur le marché a été accordée sur la base de la partie B de l'annexe ne peut plus faire l'objet d'une autorisation nationale, postérieure ou antérieure, de mise sur le marché.

a) Conditions d'application de l'article 4, paragraphe 3, point 8 a), de la directive 65/65/CEE (*)

Cet article accorde certaines dérogations aux demandeurs en ce qui concerne la nécessité de fournir les résultats d'essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques. Un demandeur ne peut se prévaloir de ces dérogations dans le cadre de la procédure centralisée que si les conditions particulières définies dans les dispositions pertinentes sont entièrement remplies.

1. Demandes abrégées

Le texte de l'article 4, paragraphe 3, point 8 a) i) et iii), implique que la demande abrégée ne peut être introduite qu'auprès de l'autorité qui a évalué et autorisé le produit original, car seule cette autorité détient le dossier concernant le médicament

qui est essentiellement similaire à celui du deuxième demandeur. Dans le contexte de la procédure centralisée, il en résulte que les demandes abrégées ne peuvent être introduites qu'auprès de l'AEEM.

— Dans le cas de l'article 4, paragraphe 3, point 8 a) i) («consentement»), le médicament à l'endroit duquel le caractère essentiellement similaire (*) est invoqué doit faire l'objet d'une autorisation délivrée par la procédure centralisée et le caractère essentiellement similaire doit être prouvé par le demandeur. En outre, le consentement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du produit original doit également couvrir l'utilisation des références sur lesquelles s'appuie l'examen de la demande en cause.

— Dans le cas de l'article 4, paragraphe 3, point 8 a) iii) («générique»), le médicament vis-à-vis duquel le caractère essentiellement similaire est invoqué doit bénéficier d'une autorisation communautaire et le caractère essentiellement similaire doit être prouvé par le demandeur. En outre, ce médicament doit être commercialisé dans la Communauté depuis au moins dix ans.

Comme indiqué précédemment, pour une demande abrégée concernant un médicament essentiellement similaire à un médicament déjà couvert par une autorisation communautaire, la procédure centralisée doit être utilisée dans tous les cas. En conséquence, pour les demandes de produits génériques se rapportant au dossier d'autorisation communautaire de mise sur le marché des médicaments qui sont essentiellement similaires à des médicaments autorisés et entrant dans le champ d'application de la partie B de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93, la procédure centralisée est applicable.

2. Demandes bibliographiques

Dans le cas de l'article 4, paragraphe 3, point 8 a) ii) «demande bibliographique»), l'usage bien établi du ou des composants du médicament doit être démontré et le demandeur doit fournir à l'AEEM un dossier complet comportant des références détaillées à la littérature scientifique publiée,

(*) JO 22 du 9.2.1965, p. 369/65. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE. Pour les médicaments vétérinaires: article 5, paragraphe 3, point 10 a), i), ii) et iii), de la directive 81/851/CEE (JO L 317 du 6.11.1981, p. 1). Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/40/CEE.

(?) La signification exacte de l'expression «essentiellement similaire», telle que définie dans «Avis aux demandeurs» (volumes 2A et 6A de la «Réglementation des médicaments dans l'Union européenne»), est la suivante: «la même composition qualitative et quantitative en termes de principes actifs, et la forme pharmaceutique est la même; et, le cas échéant, des études appropriées de biodisponibilité ont été réalisées; par extension, la notion d'essentiellement similaire s'applique aussi à différentes formes orales (comprimés et capsules, par exemple) avec le même principe actif à libération immédiate».

présentées conformément aux dispositions de la directive 75/318/CEE⁽⁸⁾. Il convient de souligner également que la demande doit tenir compte de toutes les prescriptions établies par cette directive.

b) *Médicaments contenant le(s) même(s) principe(s) actif(s) qu'un médicament autorisé dans la Communauté*

Pour des raisons de cohérence et de transparence, mais aussi afin de préserver l'unité du marché unique communautaire, lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché souhaite mettre sur le marché un autre médicament contenant un principe actif pour lequel une autorisation communautaire a déjà été accordée, la Commission considère que la procédure centralisée devrait être utilisée, notamment lorsque l'indication thérapeutique se situe dans le troisième niveau du code ATC. Lorsque le demandeur n'introduit pas une demande d'autorisation communautaire comme indiqué ci-dessus, la ou les indications thérapeutiques autorisées par la Communauté ne peuvent pas faire partie de l'autorisation nationale. La Commission détermine alors, afin de maintenir la cohérence et la transparence, s'il n'est pas préférable de soumettre le cas à l'AEEM *via* une procédure d'arbitrage, conformément aux articles 11 ou 12 de la directive 75/319/CEE⁽⁹⁾.

B. INTRODUCTION D'UNE ÉTAPE BIOTECHNOLOGIQUE APRÈS L'OCTROI D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le nouveau système communautaire d'autorisation de mise sur le marché prévoit que la procédure centralisée doit être utilisée pour les demandes concernant des médicaments issus de la biotechnologie. Cependant, il convient de clarifier la situation des médicaments autorisés par les États membres et déjà présents sur le marché lorsqu'une ou plusieurs étapes biotechnologiques sont introduites dans le procédé de fabrication après que l'autorisation de mise sur le marché a été accordée. Des certaines de médicaments sont en effet concernés par une telle modification.

Du fait de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces médicaments ont été démontrées et ceux-ci sont utilisés par des patients, souvent depuis longtemps.

Conformément à la législation communautaire en vigueur dans le domaine des produits pharmaceutiques, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'informer les autorités compétentes de tout changement intervenu dans le procédé de fabrication, notamment dans le cas de l'introduction d'une étape biotechnologique. Si un principe actif émanant d'un même fournisseur est couvert par plus d'une autorisation de mise sur le marché, l'instruction commune de ces cas permettra alors d'éviter les travaux faisant double emploi.

Dans ces conditions, la Commission considère que les règles appropriées devant s'appliquer dans les différents cas de figure sont les suivantes.

1. **Le composant concerné par l'introduction de la technologie de l'ADN recombinant est de nature protéique**

Suivant le règlement (CEE) n° 2309/93 et l'interprétation déjà exposée (voir point A (1) concernant l'expression «médicament mis au point à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant», un médicament entre dans le champ d'application de la partie A de l'annexe de ce règlement si le composant concerné par l'introduction de cette étape de technologie de l'ADN recombinant est de nature protéique. En conséquence, ce médicament doit être autorisé selon la procédure centralisée.

2. **Autres cas**

— Médicaments non couverts par les règlements (CE) n° 541/95 et (CE) n° 542/95 de la Commission⁽¹⁰⁾ (à savoir les médicaments autorisés qui n'ont été soumis à aucune procédure communautaire)

Pour les médicaments non couverts par les règlements (CE) n° 541/95 et (CE) n° 542/95, les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent simplement notifier la modification aux autorités compétentes des États membres concernés s'ils peuvent présenter, à ces autorités, un certificat de conformité de la Pharmacopée européenne indiquant que le composant concerné par l'introduction de l'étape biotechnologique est toujours conforme aux monographies de la Pharmacopée européenne. Si ce composant n'est pas conforme à ces monographies, un certificat de conformité n'étant donc pas disponible, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit alors introduire une demande de modification de l'autorisation initiale de mise sur le marché, conformément aux règles nationales en vigueur.

Toutefois, lorsque, dans le cas d'un composant décrit dans la Pharmacopée européenne, l'introduction de l'étape biotechnologique est susceptible de conduire à

⁽⁸⁾ Pour les médicaments vétérinaires: directive 81/852/CEE.

⁽⁹⁾ JO L 147 du 9.6.1975, p. 13. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE. Pour les médicaments vétérinaires: article 19 ou 20 de la directive 81/851/CEE.

⁽¹⁰⁾ JO L 55 du 11.3.1995, p. 7 et 15.

des impuretés qui ne figurent dans aucune des monographies de la Pharmacopée européenne, ces impuretés doivent être déclarées et une procédure d'essai appropriée doit être décrite. Si un certificat de conformité de la Pharmacopée européenne indiquant le ou les essais supplémentaires est disponible, la procédure de notification est alors applicable.

- Médicaments couverts par le règlement (CE) n° 541/95 (à savoir les médicaments dotés d'une autorisation de mise sur le marché relevant d'une procédure communautaire) ou par le règlement (CE) n° 542/95 (à savoir les médicaments dotés d'une autorisation communautaire de mise sur le marché)

Pour les médicaments couverts par le règlement (CE) n° 541/95 et les médicaments couverts par le règlement (CE) n° 542/95 qui entrent dans le champ d'application du règlement (CEE) n° 2309/93, les titulaires des autorisations de mise sur le marché sont tenus d'introduire une demande auprès de l'autorité compétente (les autorités des États membres concernés ou l'AEEM). Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut prouver que les conditions particulières d'une modification de type I sont réunies et peut, en particulier, présenter un certificat de conformité de la Pharmacopée européenne indiquant que le composant concerné par l'introduction de l'étape biotechnologique est toujours conforme à une des monographies de la Pharmacopée européenne, une procédure de modification de type I au sens des règlements de la Commission précités sera alors acceptée. Si ces conditions ne sont pas réunies, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est alors tenu d'introduire une demande de modification de type II, au sens des règlements de la Commission précités.

C. DÉNOMINATION D'UN MÉDICAMENT

Les États membres accordent une autorisation de mise sur le marché à un seul titulaire qui est responsable de la mise sur le marché du médicament. L'autorisation de mise sur le marché comprend, si elle existe, la DCI (dénomination commune internationale) et, le cas échéant, une seule dénomination nouvellement inventée (nom de marque). Normalement, un seul nom de marque peut être approuvé pour chaque autorisation de mise sur le marché octroyée.

Cela s'applique également dans le cas d'une autorisation communautaire pour laquelle un seul résumé des caractéristiques du produit, une seule notice et une seule étiquette ont été approuvés⁽¹¹⁾. Il est conseillé aux

demandeurs ayant recours à la procédure centralisée de choisir, à un stade précoce et avant d'introduire la demande, un nom de marque pouvant être utilisé dans toute la Communauté et de garder en réserve un ou plusieurs autres noms de marque.

Toutefois, dans des cas exceptionnels, notamment lorsque le nom de marque proposé a fait l'objet d'une annulation, d'une opposition ou d'une objection en vertu du droit des marques dans un État membre, la Commission abordera le problème de façon à ne pas désavantager des patients et leur accès au médicament concerné dans cet État membre. Si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prouve de manière convaincante que, malgré tous ses efforts, la marque choisie ou envisagée ne peut pas être utilisée dans un État membre donné, la Commission autorisera, à titre exceptionnel, l'utilisation d'une marque différente dans cet État membre-là. Lorsqu'une dérogation est accordée, elle n'affecte ni les obligations légales du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ni la validité de l'autorisation de mise sur le marché dans toute la Communauté. En outre, elle ne peut pas être utilisée pour favoriser le cloisonnement du marché européen, c'est-à-dire restreindre ou empêcher la libre circulation du médicament dont il s'agit.

D. DISTRIBUTION PARALLÈLE DE MÉDICAMENTS AUTORISÉS PAR LA COMMUNAUTÉ

Par définition, une autorisation communautaire de mise sur le marché est valable dans tous les États membres. En conséquence, des médicaments mis sur le marché d'un État membre peuvent être commercialisés partout ailleurs dans la Communauté par un distributeur indépendant du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché («distributeur parallèle»). Dans ces circonstances, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché reste le même et continue, bien entendu, d'assumer les responsabilités qui lui incombent en vertu du droit communautaire.

Dans ce cas, qui est très différent de celui de l'importation parallèle de médicaments autorisés au niveau national en raison de différences pouvant exister entre l'autorisation de mise sur le marché accordée par l'État membre d'origine et celle accordée par l'État membre de destination, les seules modifications du produit qui puissent être exigées pour que la distribution parallèle soit permise portent sur la langue dans laquelle sont rédigées les inscriptions figurant sur l'étiquette et la notice, conformément à l'article 4, paragraphe 2, et à l'article 8 de la directive 92/27/CEE⁽¹²⁾, et/ou, plus rarement, sur la taille de l'emballage (reconditionnement).

⁽¹¹⁾ Pour les médicaments à usage humain: voir la réponse donnée par M. Bangemann au nom de la Commission à une question parlementaire écrite de M. K. Collins [question écrite n° E-2553/96 (JO C 83 du 14.3.1997, p. 26)].

⁽¹²⁾ Pour les médicaments vétérinaires: article 47 et article 48, paragraphe 1, de la directive 81/851/CEE.

S'agissant de médicaments autorisés par la Communauté, il convient de rappeler que, par définition, l'autorisation communautaire de mise sur le marché couvre toutes les versions linguistiques des inscriptions portées sur l'étiquette et la notice, ainsi que toutes les tailles d'emballages disponibles et autorisées.

Dans tous les cas, l'état originel du produit à l'intérieur de l'emballage ne peut pas être altéré, directement ou indirectement, et tout changement de la taille de l'emballage doit être dûment justifié: en effet, la preuve de la nécessité absolue de ce changement doit être fournie afin que le produit puisse être distribué, en parallèle, dans l'État membre de destination, dans les mêmes conditions que le produit distribué par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Bien qu'aucune autre autorisation ne soit requise, la Communauté (en pratique, l'AEEM) et les autorités nationales (autorités des États membres dans lesquels le médicament sera distribué en parallèle) doivent être informées que cette distribution parallèle aura lieu, afin de permettre tant à l'AEEM de vérifier la conformité aux termes de l'autorisation communautaire de mise sur le marché qu'aux autorités nationales de surveiller le marché (identification des lots, pharmacovigilance, etc.) et d'assurer une surveillance post-commercialisation.

1. Informations à présenter par le distributeur parallèle

Le distributeur parallèle est tenu de faire parvenir aux autorités compétentes les informations suivantes:

- a) les dénominations (marque et DCI) du médicament concerné et son numéro d'autorisation dans le registre communautaire des médicaments;
- b) le nom ou la raison sociale du distributeur parallèle;
- c) une ou plusieurs maquettes du médicament tel qu'il sera commercialisé dans l'État membre de destination, y compris la notice;
- d) une copie de l'autorisation de distribution en gros, au sens de l'article 3 de la directive 92/25/CEE⁽¹³⁾ (si elle n'a pas déjà été transmise aux autorités), et/ou une autorisation de fabrication, au sens de l'article 16

⁽¹³⁾ JO L 113 du 30.4.1992, p. 1.
Pour les médicaments vétérinaires: article 50 *bis* de la directive 81/851/CEE.

de la directive 75/319/CEE⁽¹⁴⁾ (si elle n'a pas déjà été transmise aux autorités), en cas de modification de la taille de l'emballage, en conformité avec les tailles d'emballage déjà autorisées;

- e) le cas échéant, une justification complète si la taille de l'emballage est modifiée en conformité avec les tailles d'emballage déjà autorisées.

2. Procédure

Selon la Commission, toute objection de l'autorité compétente doit être notifiée dans les trente jours et doit indiquer en détail les motifs sur lesquels elle se fonde. Il est évident qu'un distributeur parallèle doit, en tant que distributeur en gros, remplir les obligations qui lui incombent en vertu des articles 5 et 8 de la directive 92/25/CEE⁽¹⁵⁾.

Compte tenu de la jurisprudence de la Cour de justice des Communautés européennes, le distributeur parallèle doit, à l'avance, notifier le titulaire de la marque de la mise sur le marché du produit reconditionné. Le titulaire peut aussi demander au distributeur parallèle de lui fournir un échantillon du produit reconditionné, avant sa mise sur le marché, afin qu'il puisse vérifier que la présentation suivant le reconditionnement n'est pas susceptible de nuire à la réputation de la marque.

E. PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE

Hormis la protection de la santé publique, l'un des principaux objectifs de la procédure communautaire de reconnaissance mutuelle prévue par le nouveau système consiste à harmoniser les autorisations nationales de mise sur le marché et d'éviter les évaluations multiples. En outre, elle prévoit la possibilité d'une intervention de la Communauté (procédure d'arbitrage) en cas de désaccord entre États membres. Quelle que soit la base de l'harmonisation retenue (reconnaissance mutuelle demandée par la firme pharmaceutique ou par un État membre, décisions divergentes des États membres ou intérêt communautaire), une fois cette harmonisation accomplie, celle-ci est maintenue par le truchement d'autres procédures telles que celles relatives aux modifications de l'autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

⁽¹⁴⁾ Pour les médicaments vétérinaires: article 24 de la directive 81/851/CEE.

⁽¹⁵⁾ Pour les médicaments vétérinaires: articles 50 *bis* et 50 *ter* de la directive 81/851/CEE.

1. Dispositions légales

La directive 93/39/CEE ⁽¹⁶⁾ du Conseil a introduit, dans la législation communautaire en matière de produits pharmaceutiques, des dispositions qui déterminent le champ et les modalités d'application de la procédure de reconnaissance mutuelle. Les plus importantes de ces dispositions se présentent comme suit:

- l'article 4, paragraphe 3, point 11, de la directive 65/65/CEE ⁽¹⁷⁾, qui impose l'obligation de fournir des informations à l'autorité compétente (même si cette disposition n'a pas un rapport direct avec la reconnaissance mutuelle, elle joue un rôle particulièrement important dans ce domaine),
- les demandes concernant des produits déjà autorisés dans un autre État membre, c'est-à-dire la reconnaissance mutuelle sur requête d'un demandeur [article 9 de la directive 75/319/CEE ⁽¹⁸⁾] ou la reconnaissance mutuelle obligatoire que les autorités compétentes des États membres [article 7 *bis* de la directive 65/65/CEE ⁽¹⁹⁾] sont tenues de respecter,
- les demandes simultanées concernant des produits non encore autorisés dans un État membre (article 7, paragraphe 2, de la directive 65/65/CEE ⁽²⁰⁾).

2. Fin de la période transitoire

Lors de l'adoption de ces dispositions, une période transitoire de trois ans allant de 1995 à 1998 a été prévue afin que les États membres et les entreprises puissent se familiariser progressivement avec le fonctionnement de ce nouveau système, avant qu'il ne devienne obligatoire. Ainsi, les demandeurs souhaitant avoir accès au marché de plus d'un État membre avaient le choix entre la procédure de reconnaissance mutuelle et une demande nationale indépendante.

⁽¹⁶⁾ Pour les médicaments vétérinaires: directive 93/40/CEE.

⁽¹⁷⁾ Pour les médicaments vétérinaires: article 5, point 13, de la directive 81/851/CEE.

⁽¹⁸⁾ Pour les médicaments vétérinaires: article 17 de la directive 81/851/CEE.

⁽¹⁹⁾ Pour les médicaments vétérinaires: article 8 *bis* de la directive 81/851/CEE.

⁽²⁰⁾ Pour les médicaments vétérinaires: article 8, paragraphe 2, de la directive 81/851/CEE.

Cette période transitoire ayant expiré le 31 décembre 1997, l'accès au marché communautaire (lorsque la procédure centralisée n'est pas appliquée) n'est possible que *via* la procédure de reconnaissance mutuelle. Il en résulte que, dorénavant, tout médicament déjà autorisé qui est destiné à être mis sur le marché de plus d'un autre État membre doit passer par la seule procédure de reconnaissance mutuelle.

En conséquence, depuis le 1^{er} janvier 1998, toute demande ⁽²¹⁾ d'autorisation d'un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché a déjà été accordée dans un autre État membre doit suivre la procédure communautaire de reconnaissance mutuelle, ce qui garantit l'uniformité des décisions d'autorisation de mise sur le marché sur l'ensemble du marché unique communautaire.

À cet égard, il convient de relever le cas particulier où un demandeur retire une demande concernant un médicament dans un État membre au cours d'une procédure de reconnaissance mutuelle afin d'éviter que cet État membre n'engage une procédure d'arbitrage [conformément à l'article 10 de la directive 75/319/CEE ⁽²²⁾]. La période transitoire étant révolue, le demandeur n'a, dorénavant, plus aucune possibilité d'accéder au marché de l'État membre où il a retiré sa demande pour ce médicament, car l'octroi d'une autorisation nationale indépendante de mise sur le marché pour un médicament déjà autorisé dans un autre État membre est désormais illégal.

3. Application de l'article 4, paragraphe 3, point 11, de la directive 65/65/CEE dans le contexte de la procédure de reconnaissance mutuelle (documents à soumettre par le demandeur)

Pour pouvoir placer un médicament sur le marché, le demandeur se doit d'introduire, auprès des autorités compétentes, une demande d'autorisation de mise sur le marché dans chaque État membre où le médicament est destiné à être commercialisé. S'agissant des données exigées en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament, tout comme les données administratives, les dispositions de la directive 65/65/CEE sont applicables. En outre, afin d'assurer la disponibilité des informations nécessaires sur lesquelles se fonde la reconnaissance mutuelle, les demandeurs sont tenus de se conformer, au moment de l'introduction de la demande et lors des mises à jour régulières, aux dispositions de l'article 4, paragraphe 3, point 11, de la directive 65/65/CEE.

⁽²¹⁾ Pour être plus précis, toute demande validée à partir du 1^{er} janvier 1998.

⁽²²⁾ Pour les médicaments vétérinaires: article 18, point 13, de la directive 81/851/CEE.

Cet article énumère les informations et documents devant accompagner toute demande d'autorisation de mise sur le marché, que ce soit une demande passant par la procédure centralisée, une demande d'autorisation nationale ou une demande de reconnaissance mutuelle d'une autorisation nationale. Ses dispositions jouent un rôle particulièrement important dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle. Le point 11 impose l'obligation pour chaque demandeur de fournir les informations suivantes:

- une copie de toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour ce médicament dans un autre État membre ou dans un pays tiers, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec la directive 65/65/CEE est examinée,
- une copie du résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre,
- une copie de la notice proposée, conformément à l'article 6 de la directive 92/27/CEE, ou approuvée par l'autorité compétente de l'État membre, conformément à l'article 10 de cette même directive ⁽²³⁾,
- les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les raisons ayant motivé ce refus.

Selon l'article 4, paragraphe 3, point 11, le demandeur est tenu de fournir «une copie de toute autorisation de mise sur le marché obtenue». La législation n'oblige pas le demandeur à fournir des informations portant sur des autorisations accordées à d'autres personnes. Toutefois, pour éviter le détournement de cette disposition, les demandeurs qui appartiennent à la même société mère ou au même groupe de sociétés doivent être considérés comme une seule entité. Les demandeurs qui n'appartiennent pas à la même société mère ou au même groupe de sociétés mais qui ont conclu des accords («titulaires de licences», par exemple) ou qui exercent des pratiques concertées pour la mise sur le marché du médicament en question dans différents États membres doivent aussi être considérés comme une seule entité pour ce qui concerne l'article 4, paragraphe 3, point 11.

Dans ce contexte particulier, il est nécessaire de définir des critères permettant de déterminer la signification des termes «ce médicament». La Commission considère que cette formulation doit être retenue pour englober tous les médicaments qui ont la même composition quali-

tative et quantitative en principes actifs (c'est-à-dire le même dosage) ainsi que la même forme pharmaceutique que le médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché est demandée.

Toutefois, il est vivement conseillé aux demandeurs de transmettre à l'autorité compétente — en vertu de l'article 4, paragraphe 3, point 11, de la directive 65/65/CEE — toutes les autres informations dont ils disposent concernant des autorisations de mise sur le marché similaires ou apparentées qui leur ont été octroyées par ailleurs, ou bien des demandes qu'ils ont introduites dans d'autres États membres ou dans des pays tiers. Ces informations aideront l'autorité compétente à déterminer si les exigences légales ne sont pas contournées. L'envoi de ces informations à l'autorité compétente est aussi dans l'intérêt bien compris du demandeur car elles sont de nature à contribuer au déroulement souple et rapide de la procédure.

4. Procédure de reconnaissance mutuelle déclenchée à l'initiative du demandeur (article 9 de la directive 75/319/CEE)

a) Procédure normale

L'article 9 de la directive 75/319/CEE concerne la reconnaissance mutuelle par des États membres («États membres concernés») d'une autorisation nationale de mise sur le marché accordée précédemment par un premier État membre («État membre de référence»), le demandeur ayant engagé cette procédure lors de l'introduction d'une demande dans les États membres concernés. Cet article couvre de façon explicite les cas et seulement les cas où une autorisation de mise sur le marché a déjà été accordée dans un autre État membre. Les cas où des demandes identiques sont en cours d'examen dans différents États membres sans qu'aucune autorisation de mise sur le marché n'ait encore été accordée dans un État membre n'entrent pas dans le champ couvert par cet article.

En vertu des dispositions de l'article 9, le demandeur est tenu de remplir les conditions suivantes:

- la demande d'autorisation de mise sur le marché doit être conforme aux prescriptions de la législation en vigueur dans le domaine des produits pharmaceutiques, à savoir être validée et être accompagnée, le cas échéant, des informations et documents visés aux articles 4, 4 *bis* 4 *ter* de la directive 65/65/CEE,
- le demandeur doit certifier que le dossier qu'il soumet ainsi que le résumé des caractéristiques du produit qu'il propose sont identiques à ceux qui ont été acceptés par le premier État membre. De plus, il doit certifier que tous les dossiers déposés dans le cadre de cette procédure sont identiques.

⁽²³⁾ Pour les médicaments vétérinaires: article 48 de la directive 81/851/CEE.

Lorsque le demandeur remplit ces conditions, la première autorisation de mise sur le marché doit être reconnue par le ou les États membres concernés, notamment le résumé des caractéristiques du produit tel qu'il a été approuvé par le premier État membre (de référence). Lorsqu'un État membre ne peut pas reconnaître l'autorisation de mise sur le marché du premier État membre, une procédure d'arbitrage est engagée (article 10 de la directive 75/319/CEE ⁽²⁴⁾).

b) *Résumés des caractéristiques et dossiers identiques*

L'article 9 dispose expressément que «le résumé des caractéristiques du produit qu'il a proposé selon l'article 4 *bis* de la directive 65/65/CEE est identique à celui qui a été accepté par le premier État membre». Cette disposition dit clairement que les résumés des caractéristiques des médicaments soumis à la procédure de reconnaissance mutuelle doivent être identiques. Les seuls éléments du résumé des caractéristiques qui peuvent ne pas être identiques sont les suivants:

— la «dénomination du médicament» ⁽²⁵⁾ (parce que celle-ci constitue un élément formel et non substantiel de l'identité d'un médicament)

et

— le «nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché» (parce que les demandeurs appartenant à la même société mère ou au même groupe de sociétés et les demandeurs ayant conclu des accords ou exerçant des pratiques concertées pour la mise sur le marché du médicament concerné doivent être considérés comme une seule entité).

Il est rappelé aux demandeurs qu'une dénomination identique doit normalement être choisie pour un produit identique, sauf s'il y a des raisons impérieuses de recourir à une dénomination différente.

En vertu de l'article 9, le demandeur d'une reconnaissance mutuelle «atteste l'identité de ce dossier

⁽²⁴⁾ Pour les médicaments vétérinaires: article 18 de la directive 81/851/CEE.

⁽²⁵⁾ À la fin de la procédure de reconnaissance mutuelle, un seul nom de marque sera approuvé par autorisation de mise sur le marché accordée (autorisations nationales de mise sur le marché), ce qui concorde avec les dispositions actuelles du droit communautaire, comme indiqué au point C.

avec celui accepté par le premier État membre, ou identifie les ajouts ou modifications qu'il contient». Des médicaments identiques, pourvus de résumés des caractéristiques identiques, doivent reposer sur des dossiers identiques, car toute modification introduite entre l'octroi de la première autorisation de mise sur le marché et une demande de reconnaissance mutuelle doit au moins avoir été notifiée à l'autorité compétente et doit déjà être incluse dans le dossier existant du médicament. Pour assurer une harmonisation totale de la procédure de reconnaissance mutuelle, la législation tient compte explicitement de cet aspect et impose au demandeur de déterminer si le dossier doit éventuellement être mis à jour lorsqu'une reconnaissance mutuelle est envisagée.

c) *Contenu du dossier*

Le fait que la législation oblige explicitement le demandeur d'une reconnaissance mutuelle à soumettre une demande accompagnée de toutes les informations et de tous les documents pertinents illustre un principe général de la procédure de reconnaissance mutuelle des médicaments: «chaque État membre concerné doit disposer d'un dossier complet». La législation n'envisage donc pas la situation où un seul État membre posséderait le dossier complet alors que d'autres États membres concernés ne s'appuieraient que sur le dossier disponible dans un autre État membre. Comme indiqué plus loin, ce fait a d'importantes répercussions, particulièrement pour la reconnaissance mutuelle des médicaments génériques.

Ainsi que cela a été souligné précédemment, le titulaire de l'autorisation doit joindre à la demande de reconnaissance mutuelle toutes les informations et tous les documents visés aux articles 4 et 4 *bis* de la directive 65/65/CEE.

L'article 4, paragraphe 3, point 8 a), de la directive 65/65/CEE accorde aux demandeurs certaines dérogations concernant la nécessité de fournir les résultats d'essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. En vertu du principe mentionné ci-dessus, à savoir que «chaque État membre concerné doit disposer d'un dossier complet», un demandeur ne peut se prévaloir de ces dérogations dans la procédure de reconnaissance mutuelle que si les conditions particulières de l'article 4, paragraphe 3, point 8 a) ⁽²⁶⁾, sont également remplies dans le ou les États membres

⁽²⁶⁾ Il convient de souligner que ces conditions particulières sont restées inchangées malgré l'introduction de la procédure de reconnaissance mutuelle (et de la procédure centralisée).

dans lesquels la demande de reconnaissance mutuelle est introduite (les États membres concernés). Cela signifie concrètement:

— dans le cas de l'article 4, paragraphe 3, point 8 a) i) («consentement»), le médicament vis-à-vis duquel le caractère essentiellement similaire est invoqué doit être autorisé tant dans l'État membre de référence que dans le ou les États membres concernés, et le caractère essentiellement similaire doit être démontré par le demandeur dans tous ces États membres (sauf dans le cas où le «médicament original» a déjà fait l'objet d'une reconnaissance mutuelle dans les États membres concernés, car le caractère essentiellement similaire est alors automatiquement rempli). En outre, le consentement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament original doit couvrir l'utilisation, dans chaque État membre concerné par la procédure, des références, pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques contenues dans le dossier du médicament original,

— dans le cas de l'article 4, paragraphe 3, point 8 a) ii) («demande bibliographique»), le demandeur est tenu de fournir, aux États membres concernés par la procédure de reconnaissance mutuelle, un dossier complet comprenant la preuve de l'usage bien établi des composants du médicament, sous la forme de références détaillées à la littérature scientifique publiée, présentées conformément à la directive 75/318/CEE. Il convient de souligner également que la demande doit tenir compte de toutes les prescriptions établies par cette directive. Le demandeur avait bien sûr le choix des données bibliographiques sur lesquelles reposait la demande introduite dans l'État membre de référence. L'acceptation de ces données bibliographiques par l'État membre de référence détermine le cadre pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché qui fera l'objet ultérieurement de la procédure de reconnaissance mutuelle. En vertu de l'article précité, les données présentées doivent prouver que le ou les composants du médicament examiné ont une efficacité reconnue et un niveau de sécurité acceptable. Les demandes introduites dans ce contexte sont et doivent rester, par définition, complètes et indépendantes («demandes autonomes»),

— dans le cas de l'article 4, paragraphe 3, point 8 a) iii) («générique»), le médicament à propos duquel le caractère essentiellement similaire est invoqué doit être autorisé, tant dans l'État membre de référence que dans le ou les États membres concernés, et le caractère essentiellement similaire doit être démontré par le demandeur dans tous les États membres concernés, sauf dans les cas où le «médicament original» a déjà fait l'objet d'une

procédure communautaire, le caractère essentiellement similaire étant alors automatiquement rempli dans les États membres concernés lorsqu'il l'est dans l'État membre de référence.

De plus, le médicament par rapport à qui le caractère essentiellement similaire est invoqué doit avoir été autorisé dans la Communauté depuis au moins six (ou dix) ans, en fonction des dispositions communautaires en vigueur. Si la période de protection est la même dans tous les États membres concernés, le cas ne présente alors aucune difficulté particulière. En revanche, si la période de protection dans l'État membre concerné est plus longue que celle prévalant dans l'État membre de référence, la reconnaissance mutuelle dans l'État membre concerné n'est dès lors pas possible avant l'expiration de la période de dix ans.

d) *Cas particulier des médicaments génériques*

La législation communautaire ne prévoit aucune dérogation quant à l'admissibilité des médicaments génériques à la procédure de reconnaissance mutuelle et à sa mise en œuvre.

En raison des particularités de ces médicaments, la Commission tient à insister sur les points suivants.

Pour les demandes de reconnaissance mutuelle d'autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques déposées dans des États membres, demandes dont le résumé des caractéristiques du produit original par rapport à qui le caractère essentiellement similaire est invoqué n'est pas harmonisé, le caractère essentiellement similaire doit être démontré par le demandeur dans tous les États membres concernés. Il est notamment obligatoire que toutes les indications figurant dans le résumé des caractéristiques du produit proposé lors de la demande pour un produit générique (tel qu'il a été autorisé par l'État membre de référence) figurent également dans le résumé des caractéristiques du produit original, qui peut contenir, du moins dans certains des États membres concernés, des indications supplémentaires.

La preuve du caractère essentiellement similaire peut comporter l'obligation de présenter les résultats d'études de biodisponibilité. Toutefois, même dans les cas où les produits originaux (ou, pour être plus précis, le résumé des caractéristiques de ces produits) ne sont pas (encore) harmonisés, les États membres doivent tenir compte — dans la mesure où cela est possible et pertinent — des résultats des études de biodisponibilité utilisés dans l'État membre de référence.

La reconnaissance mutuelle de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament «générique» pourrait conduire à des difficultés parce que, dans certains cas, la reconnaissance mutuelle se traduirait par une harmonisation (horizontale) entre États membres du résumé des caractéristiques d'un médicament générique, mais par une dysharmonie (verticale), à l'intérieur de différents États membres, entre le résumé harmonisé des caractéristiques du médicament générique et les résumés des caractéristiques du produit original dans les mêmes États membres. Cela s'explique par le fait que le produit «original», c'est-à-dire la première autorisation de mise sur le marché accordée à l'inventeur du médicament vis-à-vis duquel le caractère essentiellement similaire est invoqué, n'a pas toujours le même résumé des caractéristiques dans tous les États membres. Cette situation peut être tolérée dans la mesure où elle n'entraîne pas un problème de santé publique. Dans les cas où elle comporte un risque grave pour la santé publique (principalement en ce qui concerne les contre-indications, les effets indésirables, les précautions d'utilisation, etc.), le cas devra faire l'objet d'une procédure d'arbitrage, conformément à l'article 10 de la directive 75/319/CEE, pour ce qui concerne le médicament générique, et une procédure fondée sur l'article 11 de la même directive assurera une harmonisation parallèle des résumés nationaux des caractéristiques du produit original.

5. Procédure de reconnaissance mutuelle déclenchée à l'initiative d'un État membre (article 7 *bis* de la directive 65/65/CEE)

L'article 7 *bis* de la directive 65/65/CEE (qui est devenu obligatoire le 1^{er} janvier 1998) fait obligation aux États membres d'engager, chaque fois que cela est applicable, une procédure de reconnaissance mutuelle, indépendamment, de la voie choisie par le demandeur. Cette disposition contraignante concerne toutes les demandes validées à partir du 1^{er} janvier 1998. Par conséquent, à partir de cette date, toute demande concernant un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché a déjà été accordée dans un autre État membre devra obligatoirement être traitée dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle.

Cette procédure doit donc être considérée comme une disposition «garde-fou» dont disposent les États membres pour assurer une application efficace du droit communautaire en matière de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché.

À cet égard, la Commission estime que des différences entre le résumé des caractéristiques du produit déjà

approuvé dans un État membre et le résumé des caractéristiques proposé dans le cadre de la demande examinée dans un autre État membre n'empêchent pas automatiquement ce dernier d'engager une procédure de reconnaissance mutuelle⁽²⁷⁾. Si ces différences n'ont pas d'implications sur le plan thérapeutique⁽²⁸⁾, à savoir si les deux médicaments ont la même composition qualitative et quantitative en principes actifs (c'est-à-dire le même dosage) ainsi que la même forme pharmaceutique, ils doivent être considérés comme étant les mêmes et une procédure de reconnaissance mutuelle doit être engagée.

Toutefois, s'agissant des médicaments dont l'usage bien établi a été assuré conformément aux dispositions de l'article 4, paragraphe 3, point 8 a) ii), de la directive 65/65/CEE («demande bibliographique»), cet usage bien établi reposant sur des données se rapportant à un groupe de médicaments existant dans plusieurs États membres mais munis chacun de ces États de résumés des caractéristiques du produit différents, il s'ensuit que le recours aux procédures nationales indépendantes d'autorisations de mise sur le marché de ces produits demeure possible dans la mesure où il n'existe aucune harmonisation communautaire concernant l'utilisation des constituants de ces médicaments. En effet, les dispositions de l'article 7 *bis* de la directive 75/319/CEE n'ont pas vocation à harmoniser la totalité des produits appartenant au même groupe ou à la même classe thérapeutique. Quoi qu'il en soit, l'article 11 de cette même directive demeure, bien entendu, toujours applicable.

6. Demandes simultanées (article 7, paragraphe 2, de la directive 65/65/CEE)

L'article 7, paragraphe 2, de la directive 65/65/CEE offre aux États membres la possibilité d'engager une procédure de reconnaissance mutuelle lorsqu'une

⁽²⁷⁾ Cette disposition est bien sûr applicable si le demandeur est le même dans les États membres concernés. Cependant, les demandeurs appartenant à la même société mère ou au même groupe de sociétés doivent être considérés comme une seule entité. Les demandeurs qui, sans appartenir à la même société mère ou au même groupe des sociétés, ont conclu des accords («titulaires de licences», par exemple) ou qui exercent des pratiques concertées pour la mise sur le marché du médicament dans différents États membres doivent également être considérés comme une seule entité (voir aussi le point E 3).

⁽²⁸⁾ La même approche a déjà été adoptée par la Cour de justice des Communautés européennes dans le contexte des importations parallèles en vue de déterminer si le produit importé est le même que celui qui est déjà commercialisé dans le pays d'importation et peut donc être couvert par la même autorisation de mise sur le marché [voir, par exemple, l'affaire C-201/94, *The Queen contre The Medicines Control Agency, ex parte Smith & Nephew Pharmaceuticals Ltd* (1996) ECR I-5846].

demande introduite dans un État membre est déjà activement examinée dans un autre État membre.

Cette disposition couvre explicitement les seuls cas où des demandes identiques sont en cours d'examen dans différents États membres et où une autorisation n'a pas encore été accordée dans un autre État membre. Les cas où une autorisation de mise sur le marché a déjà été accordée par un autre État membre ne sont pas couverts par cet article 7, paragraphe 2, mais par l'article 7 *bis* de la directive 65/65/CEE.

Le terme «peut» à l'article 7, paragraphe 2, implique que l'État membre concerné dispose d'un choix entre deux options: ou suspendre la procédure d'autorisation et attendre le rapport d'évaluation établi par l'autre État membre, ou poursuivre l'examen de la demande. Cette disposition est et demeure applicable à toutes les demandes soumises après le 1^{er} janvier 1995. L'entrée en vigueur de l'article 7 *bis* le 1^{er} janvier 1998 n'a pas d'effet direct sur l'applicabilité de cette disposition. Différents États membres «peuvent» par conséquent continuer, même après le 1^{er} janvier 1998, d'examiner parallèlement des demandes simultanées et identiques en vertu de l'article 7, paragraphe 2. Cette possibilité n'est toutefois que théorique, car dès qu'un des États membres accorde une autorisation de mise sur le marché, l'article 7 *bis* de la directive 65/65/CEE est alors applicable et l'État membre qui n'a pas encore accordé d'autorisation doit obligatoirement engager une procédure de reconnaissance mutuelle, conformément à cet article.

Du fait que la demande est examinée en même temps dans l'autre ou les autres États membres, ce mécanisme implique une coopération active entre les États membres. Après avoir noté que la demande est en cours d'examen ailleurs, l'État membre qui a décidé de suspendre son évaluation se doit d'informer l'autre État membre (de référence) ainsi que le demandeur de sa décision de suspendre l'examen de la demande en cause.

Dans les quatre-vingt-dix jours à compter de la réception du rapport d'évaluation établi lors de l'examen de la demande, l'État membre qui a suspendu l'examen reconnaît la décision de l'autre État membre (de référence) et le résumé des caractéristiques du produit approuvé par celui-ci ou, s'il considère qu'il y a des raisons de penser que l'autorisation du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé publique, il applique les

procédures prévues aux articles 10, 11 et 12 de la directive 75/319/CEE («procédure d'arbitrage»).

7. Pérennisation de l'harmonisation

Comme cela a déjà été souligné plus haut, la reconnaissance mutuelle d'autorisations de mise sur le marché de médicaments se fonde sur le principe selon lequel les résumés des caractéristiques des produits qui ont fait l'objet de la procédure de reconnaissance mutuelle doivent être et demeurer identiques dans tous les États membres concernés. Consacré par l'article 15 de la directive 75/319/CEE, ce principe s'applique à toutes les autorisations de mise sur le marché qui ont été accordées suivant les procédures prévues par l'article 9 de la directive 75/319/CEE ainsi que par les articles 7 et 7 *bis* de la directive 65/65/CEE.

Le principe de la pérennisation de l'harmonisation ne se limite cependant pas aux produits ayant fait l'objet d'une reconnaissance mutuelle. Comme cela a déjà été mentionné plus haut, ce principe couvre aussi tous les autres cas où un résumé des caractéristiques du produit a été entièrement ou partiellement harmonisé par une procédure communautaire.

La liste suivante indique les situations où les autorisations doivent, en tout état de cause, être considérées comme étant harmonisées dans tous les États membres concernés:

- médicaments relevant du champ d'application de la directive 87/22/CEE ⁽²⁹⁾ (ex-procédure de concertation),
- médicaments ayant bénéficié des procédures de reconnaissance mutuelle prévues aux articles 7 et 7 *bis* de la directive 65/65/CEE,
- médicaments autorisés en vertu de l'article 9, paragraphe 4, de la directive 75/319/CEE,
- médicaments ayant été soumis aux procédures prévues aux articles 11 et 12 de la directive 75/319/CEE ⁽³⁰⁾.

⁽²⁹⁾ JO L 15 du 17.1.1987, p. 38. Directive abrogée par la directive 93/41/CEE.

⁽³⁰⁾ Pour les médicaments vétérinaires: article 19 ou 20 de la directive 81/851/CEE.

8. Associations fixes de médicaments

Des questions peuvent se poser s'agissant de la procédure applicable à l'autorisation d'«associations de médicaments» (c'est-à-dire de produits contenant plusieurs médicaments — comme les vaccins — sous forme d'association fixe) lorsque les résumés des caractéristiques d'un ou de plusieurs médicaments de l'association sont déjà harmonisés. *Stricto sensu*, toute association de médicaments est un produit distinct et unique qui requiert une autorisation et un résumé des caractéristiques distincts. L'association de médicaments ne peut donc jamais être considérée comme «la même» ou comme «identique» à un produit contenu dans l'association. Néanmoins, une autorité compétente est tenue — dans la situation décrite ci-dessus — de prendre en considération et de respecter l'harmonisation déjà réalisée en ce qui concerne l'évaluation d'un ou de plusieurs composants de l'association. Dans le cas contraire, l'application des dispositions de l'article 12 de la directive 75/319/CEE, en vue de maintenir l'harmonisation, serait pleinement justifiée.

9. Application des dispositions relatives à la reconnaissance mutuelle aux «extensions de gamme» introduites dans les autorisations de mise sur le marché nationales non harmonisées

Certaines modifications fondamentales (concernant, par exemple, les indications thérapeutiques, le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration) d'une autorisation de mise sur le marché exigent l'introduction d'une demande en vue d'obtenir une nouvelle autorisation de mise sur le marché.

Le fait que les demandes introduites en raison de ces modifications doivent passer par la procédure d'évaluation scientifique normalement requise pour les nouvelles demandes et non par une procédure simplifiée («procédure de modification») ne doit pas cacher le fait que, du point de vue de la Commission, le demandeur souhaite dans ces cas une modification d'une autorisation de mise sur le marché existante et non une autorisation entièrement nouvelle. Lorsque ces modifications consistent en de nouvelles doses, de nouvelles formes pharmaceutiques ou de nouvelles indications thérapeutiques, elles sont appelées extensions de gamme d'une autorisation de mise sur le marché existante.

À cet égard, il convient de mentionner le cas où un demandeur s'est vu accorder initialement, pour le même médicament, deux autorisations différentes et strictement nationales dans différents États membres. Si, par la suite, le même demandeur souhaite — en introduisant des demandes de modification des autorisations nationales de mise sur le marché — obtenir des autorisations nationales harmonisées dans différents États membres, il serait

de toute évidence impossible d'exclure un cas de ce type du champ d'application de la procédure de reconnaissance mutuelle. Dans ce cas, la demande de modification doit être considérée comme une demande d'autorisation pour le même produit au sens de l'article 9 de la directive 75/319/CEE, avec les conséquences juridiques que cela implique.

Comme dans tout autre cas de reconnaissance mutuelle, les critères exigés en matière d'identité du produit ainsi que d'identité et de conformité du dossier doivent évidemment être remplis. En d'autres termes, avant toute procédure de reconnaissance mutuelle pour des «extensions de gamme», le demandeur devra procéder à l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit déjà approuvé au niveau national afin d'étayer sa demande dans tous les États membres concernés avec le même dossier. Cette harmonisation «a priori» peut être réalisée soit par une série de procédures nationales coordonnées de modification⁽³¹⁾ des autorisations de mise sur le marché, soit par la procédure communautaire prévue à l'article 11 de la directive 75/319/CEE. Si le demandeur choisit de soumettre un dossier entièrement nouveau, sans aucune référence aux dossiers étayant les autorisations nationales existantes, une telle harmonisation préalable n'est pas, bien entendu, nécessaire.

CONCLUSION

Le nouveau système communautaire d'autorisation de mise sur le marché a été défini en 1993 en vue d'assurer l'harmonisation et la cohérence sur un marché très particulier qui était toujours extrêmement hétérogène et cloisonné, malgré l'élaboration depuis presque trente ans de normes techniques et de critères communs. Depuis 1995 et surtout depuis le 1^{er} janvier 1998, date marquant la fin des dispositions transitoires dans la procédure de reconnaissance mutuelle, un nouvel environnement juridique européen prévaut qui doit être respecté afin d'assurer une harmonisation progressive, continue et durable de tous les médicaments visant à accéder au marché communautaire.

En permettant cette harmonisation, le nouveau système communautaire d'autorisation de mise sur le marché vise trois objectifs distincts. Aux citoyens européens, il garantit que les nouveaux médicaments commercialisés dans la Communauté ont été soumis à une évaluation indépendante, fondée sur des normes scientifiques strictes en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité, et que les médicaments seront utilisés dans les mêmes conditions dans l'ensemble de l'Union européenne.

⁽³¹⁾ Le règlement (CE) n° 541/95 n'est pas applicable aux autorisations nationales indépendantes de mise sur le marché qui n'ont bénéficié d'aucune procédure communautaire.

À l'industrie pharmaceutique, il offre un accès rapide au marché unique européen, par le biais soit d'une seule autorisation communautaire, soit de la reconnaissance mutuelle. Enfin, en éliminant les évaluations multiples qui caractérisaient l'ancien système, il permet une utilisation plus rationnelle des ressources qu'exigent l'autorisation et la surveillance des médicaments.

Le rôle des autorités publiques aux niveaux national et communautaire se bornant à l'établissement de conditions économiques et réglementaires appropriées, c'est aux opérateurs économiques de tirer profit au maximum du marché unique. Dès lors, il est essentiel que les firmes pharmaceutiques s'intègrent totalement dans le nouvel environnement juridique et réglementaire et qu'elles tiennent dûment compte des nouvelles «règles du jeu» dans leurs stratégies et projets commerciaux.

Les États membres ont fait preuve de diligence pour adopter la législation relative au marché unique et appli-

quer les orientations communautaires dans le secteur des médicaments. Cependant, des interprétations divergentes au sein des administrations nationales, une certaine réticence à se fier à l'évaluation scientifique d'autres États membres et de longues procédures administratives nationales supplémentaires (prise de décisions administratives) ont empêché de pleinement tirer profit des nouvelles procédures. Ces retards au niveau national continuent de limiter la contribution positive du marché unique à l'accès du public et des patients aux médicaments.

Pour remédier à cette situation et, de façon plus générale, améliorer le fonctionnement des procédures, il sera sans doute nécessaire de modifier les textes juridiques actuels. Ces modifications devront être examinées lors de la révision générale du nouveau système qui interviendra en 2000. En vue de la préparation de ces travaux, la Commission attend avec intérêt les contributions des administrations nationales, de l'AEEM et de toutes les autres parties intéressées (associations de consommateurs et de patients, firmes pharmaceutiques, associations professionnelles, etc.).

Non-opposition à une concentration notifiée

(Affaire n° IV/M.1218 — Packaging International BV/NV Koninklijke KNP BT)

(98/C 229/04)

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

Le 3 juillet 1998, la Commission a décidé de ne pas s'opposer à la concentration notifiée susmentionnée et de la déclarer compatible avec le marché commun. Cette décision est basée sur l'article 6, paragraphe 1, point b), du règlement (CEE) n° 4064/89 du Conseil. Le texte intégral de cette décision est disponible seulement en anglais et sera rendu public après suppression des secrets d'affaires qu'il peut contenir. Il sera disponible:

- en support papier *via* les bureaux de vente de l'Office des publications officielles des Communautés européennes (voir page de couverture),
- en support électronique dans la version «CEN» de la base de données Celex; il porte le numéro de document 398M1218. Celex est le système de documentation automatisée du droit communautaire; pour plus d'informations concernant les abonnements, prière de s'adresser à:

EUR-OP
Information, Marketing and Public Relations (OP/4B)
2, rue Mercier
L-2985 Luxembourg
[téléphone (352) 29 29-42455; télécopieur (352) 29 29-42763].
