

DIRECTIVE 2003/63/CE DE LA COMMISSION**du 25 juin 2003****modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁽¹⁾, modifiée par la directive 2002/98/CE⁽²⁾, et notamment son article 120,

considérant ce qui suit:

- (1) Tout médicament à usage humain qui doit être mis sur le marché de la Communauté européenne doit recevoir une autorisation de mise sur le marché délivrée par une autorité compétente. En vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, un dossier de demande contenant des renseignements et des documents relatifs aux résultats d'essais réalisés sur ce médicament doit être présenté.
- (2) Les exigences scientifiques et techniques détaillées de l'annexe I de la directive 2001/83/CE doivent être adaptées pour tenir compte du progrès scientifique et technique et en particulier d'une gamme étendue de nouvelles exigences découlant d'une législation récente. La présentation et le contenu du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être améliorés pour faciliter l'évaluation et la meilleure utilisation de certaines parties du dossier qui sont communes à plusieurs médicaments.
- (3) Dans le cadre de la conférence internationale d'harmonisation (CIH), un consensus s'est dégagé en 2000 pour créer une terminologie et un format harmonisés pour un document technique commun par le biais duquel pourraient être réalisées une organisation et une présentation homogènes d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain. Il conviendrait donc d'introduire des exigences normalisées pour les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché afin de mettre en œuvre sans délai le document technique commun.
- (4) Les exigences normalisées pour les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (format harmonisé) devraient être applicables à tout type de médicament à usage

humain, indépendamment de la procédure de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Certains médicaments présentent, toutefois, des caractéristiques spécifiques telles que toutes les exigences ne peuvent être respectées. Pour tenir compte de ces situations particulières, il devrait être prévu une présentation appropriée et simplifiée du dossier.

- (5) La sécurité des médicaments biologiques repose sur un contrôle rigoureux de leurs matières de départ. Les exigences de qualité des donneurs et de contrôle des dons de matières de départ pour les médicaments dérivés du plasma sont fixées par la directive 2002/98/CE établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE. L'article 109 de la directive 2001/83/CE a été modifié. Les médicaments dérivés du plasma humain sont par nature des médicaments biologiques dont la fabrication repose sur le traitement précis du plasma humain comme matière de départ. Pour tenir compte du fait que la même matière plasmique est utilisée, dans la plupart des cas, pour plusieurs médicaments et que, en conséquence, une partie substantielle du dossier d'autorisation de mise sur le marché peut être commune à un grand nombre d'autres dossiers de médicaments dérivés du plasma totalement différents, il convient d'établir un nouveau système destiné à simplifier les procédures pour l'autorisation de médicaments dérivés du plasma humain et pour les modifications ultérieures de leur autorisation. À cette fin, il conviendrait d'introduire le concept d'un dossier permanent du Plasma (DPP), en particulier, pour permettre la mise en commun des connaissances approfondies réunies sur le plan national et, avec la coordination par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), une évaluation unique. Un DPP devrait servir de document autonome, distinct du dossier d'autorisation de mise sur le marché et permettant de procéder à un contrôle harmonisé de l'information concernant la matière de départ utilisée pour la fabrication de médicaments dérivés du plasma. Le système DPP devrait consister en une évaluation en deux étapes: premièrement, une évaluation du DPP réalisée au niveau communautaire dont le résultat, à savoir un certificat de conformité à la législation communautaire pour chaque DPP, doit être pris en compte par toute autorité compétente nationale, lui évitant toute réévaluation ultérieure. Deuxièmement, une évaluation du produit fini dérivé du plasma contenant la partie modifiée du DPP (les deux parties essentielles de son contenu, origine du plasma et qualité-sécurité du plasma). Cette

(1) JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

(2) JO L 33 du 8.2.2003, p. 30.

tâche doit continuer d'incomber à l'autorité compétente qui a délivré l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament dérivé du plasma.

(6) Dans le cas de vaccins à usage humain, le même antigène peut être commun à plusieurs médicaments (vaccins) et tout changement apporté à cet antigène particulier peut donc, *ipso facto*, avoir un effet sur plusieurs vaccins autorisés par différentes procédures. Pour simplifier les procédures existantes d'évaluation de ces vaccins, qu'il s'agisse de délivrer une première autorisation de mise sur le marché ou de modifications ultérieures de l'autorisation dues à des modifications du procédé de fabrication et au contrôle des antigènes intervenant dans des vaccins combinés, il conviendrait d'introduire un nouveau système fondé sur le concept d'un dossier permanent de l'antigène vaccinant (DPAV). Ce DPAV permettra la mise en commun des connaissances approfondies réunies sur le plan national et, avec la coordination de l'EMEA, une évaluation unique de l'antigène vaccinant concerné. Le DPAV devrait servir d'élément autonome du dossier d'autorisation de mise sur le marché et fournir toutes les informations pertinentes de nature biologique et chimique pour un antigène spécifique qui constitue l'une des substances actives de un ou plusieurs vaccins combinés.

(7) Le système DPAV devrait consister en une évaluation en deux étapes: premièrement, une évaluation du DPAV réalisée au niveau communautaire dont le résultat, à savoir un certificat de conformité à la législation communautaire pour chaque DPAV, doit être pris en compte par toute autorité compétente nationale, lui évitant toute réévaluation ultérieure; deuxièmement, une évaluation du produit fini (vaccin combiné) contenant l'antigène modifié, évaluation qui incombe à l'autorité compétente qui a délivré l'autorisation de mise sur le marché du vaccin combiné.

(8) Les médicaments à base de plantes sont sensiblement différents des médicaments traditionnels dans la mesure où ils sont par essence associés à la notion très particulière de substances végétales et préparations à base de plantes. Il convient donc de définir des exigences spécifiques pour ces médicaments pour ce qui concerne les exigences standardisées d'autorisation de mise sur le marché.

(9) Le traitement de divers dysfonctionnements pathologiques acquis et hérités chez l'homme exige des démarches fondées sur des concepts nouveaux faisant appel au développement de techniques de biotechnologie. Ces démarches impliquent l'utilisation de procédés thérapeutiques innovants concentrés sur diverses biomolécules produites par transfert génique (médicaments de thérapie génique), et des cellules manipulées ou traitées (médicaments de thérapie cellulaire) comme substances actives.

(10) Dans la mesure où ces médicaments exercent leur action essentielle par des moyens métaboliques, physiologiques et immunologiques pour restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme, ces produits thérapeutiques complexes nouveaux sont en train de représenter une nouvelle catégorie de médicaments biologiques au sens des articles 1^{er} et 2 de la directive 2001/83/CE. Les principes généraux déjà applicables à ces médicaments devraient être spécifiés d'un point de vue scientifique et technique et les exigences spécifiques concernant les exigences standardisées des dossiers d'autorisation de mise sur le marché devraient être fixées.

(11) La directive 2001/83/CE devrait être modifiée en conséquence.

(12) Les mesures visées par la présente directive sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

La directive 2001/83/CE est modifiée comme suit:

a) à l'article 22, deuxième alinéa, les mots «quatrième partie, section G» sont remplacés par les mots suivants:

«Partie II, point 6»;

b) l'annexe I est remplacée par le texte figurant à l'annexe de la présente directive.

Article 2

Les États membres mettent en œuvre les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard au 31 octobre 2003. Ils en informent sans délai la Commission.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, elles contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence à l'occasion de leur publication officielle. Les États membres déterminent les modalités de cette référence.

La présente directive est applicable à compter du 1^{er} juillet 2003.

Article 3

La présente directive entre en vigueur le troisième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Fait à Bruxelles, le 25 juin 2003.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Par la Commission

Erkki LIIKANEN

Membre de la Commission

ANNEXE

L'annexe I à la Directive 2001/83/CE est remplacée comme suit:

«ANNEXE I

**NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, TOXICO-PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES EN
MATIÈRE D'ESSAIS DE MÉDICAMENTS**

TABLE DES MATIÈRES

Introduction et principes généraux	52
Partie I: Exigences du dossier standardisé de demande d'autorisation de mise sur le marché	53
1. Module 1: renseignements d'ordre administratif	53
1.1. Table des matières	53
1.2. Formulaire de demande	53
1.3. Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice	54
1.3.1. Résumé des caractéristiques du produit	54
1.3.2. Étiquetage et notice	54
1.3.3. Maquettes et échantillons	54
1.3.4. Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les États membres	54
1.4. Informations concernant les experts	54
1.5. Exigences spécifiques pour différents types de demandes	55
1.6. Évaluation du risque pour l'environnement	55
2. Module 2: Résumés	55
2.1. Table globale des matières	56
2.2. Introduction	56
2.3. Résumé global de la qualité	56
2.4. Résumé détaillé non-clinique	56
2.5. Résumé détaillé clinique	56
2.6. Résumé non-clinique	57
2.7. Résumé clinique	57
3. Module 3: Information chimique, pharmaceutique et biologique pour les médicaments contenant des substances chimiques et/ou biologiques actives	57
3.1. Format et présentation	57
3.2. Contenu: principes et exigences fondamentaux	60
3.2.1. Substance(s) active(s)	61

3.2.1.1.	Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières .	61
3.2.1.2.	Procédé de fabrication de la ou des substances actives	62
3.2.1.3.	Caractérisation de la ou des substances actives	63
3.2.1.4.	Contrôle de la ou des substances actives	63
3.2.1.5.	Normes ou substances de référence	63
3.2.1.6.	Conditionnement et système de fermeture de la substance active	63
3.2.1.7.	Stabilité de la ou des substances actives	63
3.2.2.	Produit fini	63
3.2.2.1.	Description et composition du produit fini	63
3.2.2.2.	Développement pharmaceutique	64
3.2.2.3.	Procédé de fabrication du produit fini	65
3.2.2.4.	Contrôle des excipients	66
3.2.2.5.	Contrôle du produit fini	66
3.2.2.6.	Normes ou substances de référence	67
3.2.2.7.	Conditionnement et fermeture du produit fini	67
3.2.2.8.	Stabilité du produit fini	67
4.	Module 4: Rapports non-cliniques	67
4.1.	Format et présentation	67
4.2.	Contenu: principes et exigences fondamentaux	68
4.2.1.	Pharmacologie	69
4.2.2.	Pharmacocinétique	69
4.2.3.	Toxicité	70
5.	Module 5: Rapports d'études cliniques	71
5.1.	Format et présentation	71
5.2.	Contenu: principes et exigences fondamentaux	72
5.2.1.	Rapports d'études biopharmaceutiques	74
5.2.2.	Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains	75
5.2.3.	Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme	75
5.2.4.	Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme	75
5.2.5.	Rapports d'études d'efficacité et de sécurité	76
5.2.5.1.	Rapports d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication invoquée	76
5.2.5.2.	Rapports d'études cliniques non contrôlées, rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude et autres rapports d'études cliniques	76
5.2.6.	Rapports sur l'expérience après mise sur le marché	76
5.2.7.	Cahiers d'observation et listes individuelles de patients	76

Partie II: Dossiers d'autorisation de mise sur le marché et exigences spécifiques	77
1. Usage médical bien établi	77
2. Médicaments essentiellement similaires	78
3. Données supplémentaires exigées dans des situations spécifiques	78
4. Médicaments biologiques similaires	78
5. Associations médicamenteuses fixes	79
6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles	79
7. Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché	79
Partie III: Médicaments particuliers	80
1. Médicaments biologiques	80
1.1. Médicaments dérivés du plasma	80
1.2. Vaccins	82
2. Radiopharmaceutiques et précurseurs	83
2.1. Radiopharmaceutiques	83
2.2. Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage	84
3. Médicaments homéopathiques	85
4. Médicaments à base de plantes	86
5. Médicaments orphelins	87
Partie IV: Médicaments de thérapie innovante	88
1. Médicaments de thérapie génique (humains et xénogéniques)	88
1.1. Diversité des médicaments de thérapie génique	88
1.2. Exigences spécifiques concernant le module 3	89
2. Médicaments de thérapie cellulaire somatique (humains et xénogéniques)	90
3. Exigences spécifiques pour les médicaments (humains et xénogéniques) de thérapie cellulaire somatique et de thérapie génique concernant les modules 4 et 5	92
3.1. Module 4	92
3.2. Module 5	92
3.2.1. Études de pharmacologie humaine et d'efficacité	93
3.2.2. Sécurité	93
4. Déclaration spécifique concernant les médicaments de xénotransplantation	94

Introduction et principes généraux

- (1) Les renseignements et les documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu des articles 8 et 10, paragraphe 1 sont présentés conformément aux exigences de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume B, avis aux demandeurs, médicaments à usage humain, présentation et contenu du dossier, document technique commun (DTC).
- (2) Les renseignements et documents sont présentés en cinq modules: le module 1 fournit les données administratives spécifiques communautaires; le module 2 fournit des résumés de qualité, non-cliniques et cliniques, le module 3 fournit des informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques, le module 4 fournit des rapports non-cliniques et le module 5 fournit des rapports d'études cliniques. Cette présentation met en œuvre un format commun pour toutes les régions CIH ⁽¹⁾ (Communauté européenne, États Unis d'Amérique, Japon). Ces cinq modules sont présentés en respectant strictement le format, le contenu et le système de numérotation défini en détail dans le volume 2B de l'avis aux demandeurs précité.
- (3) La présentation du DTC communautaire est applicable à tous les types de demandes d'autorisation de mise sur le marché, indépendamment de la procédure à appliquer (à savoir procédure centralisée, procédure de reconnaissance mutuelle ou procédure nationale) ou du fait de savoir s'il s'agit d'une demande complète ou abrégée. Cette présentation est aussi applicable à tous les types de produits, notamment les nouvelles entités chimiques (NEC), les médicaments radiopharmaceutiques, les dérivés du plasma, les vaccins, les médicaments à base de plantes etc.
- (4) Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs tiennent aussi compte des lignes directrices/notes explicatives scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain adoptées par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et publiées par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM) et des autres lignes directrices communautaires pharmaceutiques publiées par la Commission dans les différents volumes de La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne.
- (5) Concernant la partie qualité (chimique, pharmaceutique et biologique) du dossier, toutes les monographies, y compris les monographies générales, et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne sont applicables.
- (6) Le processus de fabrication est conforme aux exigences de la directive 91/356/CEE de la Commission établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain ⁽²⁾ et aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, publiés par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume 4.
- (7) Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Notamment, les renseignements pertinents sur chaque essai clinique ou toxicopharmacologique incomplet ou interrompu relatif au médicament et/ou les essais menés à bien concernant des indications thérapeutiques non couvertes par la demande sont à fournir.
- (8) Tous les essais cliniques réalisés dans la Communauté européenne doivent se conformer aux exigences de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ⁽³⁾. Pour être pris en compte au cours de l'évaluation d'une demande, les essais cliniques réalisés en dehors de la Communauté européenne qui concernent des médicaments destinés à être utilisés dans la Communauté européenne sont conçus, mis en œuvre et donnent lieu à un rapport conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux principes éthiques applicables, sur la base de principes équivalents aux dispositions de la directive 2001/20/CE. Ils sont réalisés conformément aux principes éthiques évoqués, par exemple, dans la déclaration d'Helsinki.

(1) Conférence internationale d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain.

(2) JO L 193 du 17.7.1991, p. 30.

(3) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

- (9) Les études (toxico-pharmacologiques) non-cliniques sont réalisées conformément aux dispositions en matière de bonnes pratiques de laboratoire établies dans la directive 87/18/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques⁽¹⁾ et 88/320/CEE concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL)⁽²⁾.
- (10) Les États membres veillent aussi à ce que tous les essais sur les animaux soient réalisés conformément à la directive 86/609/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.
- (11) Pour suivre l'évaluation bénéfique/risque, toute nouvelle information ne figurant pas dans la demande d'origine et toute information de pharmacovigilance sont soumises à l'autorité compétente. Après l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, toute modification des données du dossier est soumise aux autorités compétentes, conformément aux exigences des règlements (CE) n° 1084/2003⁽³⁾ et (CE) n° 1085/2003⁽⁴⁾ de la Commission ou, le cas échéant, conformément aux dispositions nationales, et aux exigences figurant dans le volume 9 publié par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*.

La présente annexe se divise en quatre parties:

- La partie I décrit le format de la demande, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice et les exigences de présentation pour les demandes standards (modules 1 à 5).
- La partie II prévoit une dérogation pour les «demandes spécifiques» à savoir l'usage médical bien établi, les médicaments essentiellement similaires, les associations fixes, les produits biologiques similaires, les circonstances exceptionnelles et les demandes mixtes (en partie bibliographique et en partie études propres).
- La partie III traite des «demandes particulières» pour les médicaments biologiques (dossier permanent du plasma; dossier permanent de l'antigène vaccinant), radiopharmaceutiques, homéopathiques, à base de plantes, et les médicaments orphelins.
- La partie IV traite des «médicaments de thérapie innovante» et concerne les exigences spécifiques de médicaments pour thérapie génique (utilisant le système humain autologue ou allogénique, ou le système xénogénique) et les médicaments de thérapie cellulaire d'origines, tant humaine qu'animale, et les médicaments de transplantation xénogénique.

PARTIE I:

EXIGENCES DU DOSSIER STANDARDISÉ DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

1. MODULE 1: RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

1.1. **Table des matières**

Il y a lieu de présenter une table des matières exhaustive des modules 1 à 5 du dossier soumis au titre de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

1.2. **Formulaire de demande**

Le médicament qui fait l'objet de la demande est à identifier par son nom et le nom de la ou des substance(s) active(s), ainsi que par la forme pharmaceutique, la voie d'administration, le dosage et la présentation, y compris l'emballage.

⁽¹⁾ JO L 15 du 17.1.1987, p. 29.

⁽²⁾ JO L 145 du 11.6.1988, p. 35.

⁽³⁾ Voir page 1 du présent Journal officiel.

⁽⁴⁾ Voir page 24 du présent Journal officiel.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le fabricant du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives) et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur indique le type de demande et, le cas échéant, quels échantillons sont aussi fournis.

Des copies de l'autorisation de fabrication définie à l'article 40, ainsi qu'une liste des pays où une autorisation a été accordée, des copies de tous les résumés des caractéristiques du produit conformément à l'article 11 tels qu'approuvés par les États membres et une liste des pays où une demande d'autorisation a été présentée sont à annexer aux renseignements administratifs.

Conformément aux indications du formulaire de demande, les demandeurs fournissent, notamment, des renseignements relatifs au médicament faisant l'objet de la demande, la base juridique de la demande, le titulaire et le ou les fabricants proposés pour l'autorisation de mise sur le marché, des informations sur le statut de médicament orphelin, les avis scientifiques et le programme de développement pédiatrique.

1.3. **Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice**

1.3.1. *Résumé des caractéristiques du produit*

Le demandeur propose un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 11.

1.3.2. *Étiquetage et notice*

Une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur et de la notice est à fournir. Ce texte comporte tous les renseignements obligatoires énumérés au titre V concernant l'étiquetage des médicaments à usage humain (article 63) et la notice (article 59).

1.3.3. *Maquettes et échantillons*

Le demandeur fournit un échantillon et/ou des maquettes du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur, des étiquetages et des notices pour le médicament concerné.

1.3.4. *Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les États membres*

Sont soumises en annexe aux renseignements administratifs du formulaire de demande, des copies de tous les résumés des caractéristiques du produit visés aux articles 11 et 21 approuvés par des États membres, le cas échéant, et une liste des pays où une demande a été présentée.

1.4. **Informations concernant les experts**

Conformément aux dispositions de l'article 12, paragraphe 2, les experts doivent fournir des rapports détaillés de leurs observations sur les documents et les renseignements qui constituent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché et en particulier concernant les modules 3, 4 et 5 (respectivement, documentation chimique, pharmaceutique et biologique, documentation non-clinique et documentation clinique). Les experts sont tenus de procéder à une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais réalisés sur l'animal et sur l'homme et de mettre en évidence toutes les données pertinentes pour l'évaluation.

Pour répondre à ces exigences, un résumé global de la qualité, un résumé détaillé non-clinique (données d'essais réalisés sur l'animal) et un résumé détaillé clinique inséré dans le module 2 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont à fournir. Une déclaration signée par les experts et une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles sont à présenter dans le module 1. Les experts possèdent des qualifications techniques ou professionnelles adéquates. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur sont à déclarer.

1.5. Exigences spécifiques pour différents types de demandes

Les exigences spécifiques pour différents types de demandes sont traitées dans la partie II de la présente annexe.

1.6. Évaluation du risque pour l'environnement

Le cas échéant, les demandes d'autorisations de mise sur le marché comportent, sous forme de résumé détaillé, une évaluation des risques portant sur les risques éventuels que présentent pour l'environnement l'utilisation et/ou l'élimination du médicament et comportant des propositions pour des modalités d'étiquetage approprié. Le risque pour l'environnement lié à la dissémination de médicaments consistant en OGM (organismes génétiquement modifiés) ou en contenant au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil⁽¹⁾ est traité.

L'information concernant le risque pour l'environnement apparaît sous forme d'annexe au module 1.

L'information est présentée conformément aux dispositions de la directive 2001/18/CE, en tenant compte de tous documents d'orientation publiés par la Commission en relation avec la mise en œuvre de la directive précitée.

L'information comprend:

- une introduction;
- une copie de toute autorisation écrite pour la dissémination volontaire dans l'environnement de l'OGM ou des OGM à des fins de recherche et de développement conformément à la partie B de la directive 2001/18/CE;
- l'information requise dans les annexes II à IV de la directive 2001/18/CE, notamment les méthodes de détection et d'identification et le code unique de l'OGM, plus toute information supplémentaire sur l'OGM ou le produit concerné pour évaluer le risque pour l'environnement;
- un rapport d'évaluation du risque pour l'environnement établi sur la base de l'information spécifiée dans les annexes III et IV de la directive 2001/18/CE et conformément à l'annexe II de la directive 2001/18/CE;
- la prise en compte de l'information qui précède et de l'évaluation des risques pour l'environnement, une conclusion proposant une stratégie appropriée de gestion des risques comportant, pour ce qui concerne l'OGM et le produit en question, un plan de suivi post-commercialisation et l'identification de tous renseignements spécifiques devant apparaître dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice;
- des mesures appropriées pour informer le public.

Doivent figurer également une signature datée de l'auteur, la description de ses diplômes, de sa formation et de ses activités professionnelles, ainsi qu'une déclaration concernant ses liens avec le demandeur.

2. MODULE 2: RÉSUMÉS

Ce module a pour objet de résumer les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données non-cliniques et les données cliniques présentées dans les modules 3, 4 et 5 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, et de fournir les rapports/résumés détaillés décrits à l'article 12 de cette directive.

Les points critiques sont traités et analysés. Des résumés factuels comportant des formats tabulaires sont fournis. Ces rapports fournissent des références croisées aux formats tabulaires ou à l'information contenue dans la documentation principale présentée dans le module 3 (documentation chimique, pharmaceutique et biologique), le module 4 (documentation non-clinique) et le module 5 (documentation clinique).

⁽¹⁾ JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

L'information contenue dans le module 2 est présentée conformément au format, au contenu et au système de numérotation définis dans le volume 2 de l'avis aux demandeurs. Ces résumés détaillés et résumés respectent les principes et exigences fondamentaux établis ci-dessous:

2.1. **Table globale des matières**

Le module 2 contient une table des matières de la documentation scientifique soumise dans les modules 2 à 5.

2.2. **Introduction**

L'information sur la classe pharmacologique, le mode d'action et l'utilisation clinique proposée du médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché est demandée est fournie.

2.3. **Résumé global de la qualité**

Un résumé global de la qualité passe en revue l'information liée aux données chimiques, pharmaceutiques et biologiques.

Les paramètres et les points critiques essentiels relatifs aux aspects de la qualité sont mis en évidence, et les cas où les lignes directrices pertinentes ne sont pas suivies font l'objet d'une justification. La portée et les contours de ce document reflètent ceux des données détaillées correspondantes présentées dans le module 3.

2.4. **Résumé détaillé non-clinique**

Il est exigé une évaluation intégrée et critique de l'évaluation non-clinique du médicament chez l'animal/*in vitro*. Ce résumé détaillé comprend une discussion et une justification de la stratégie des essais et de toute divergence par rapport aux lignes directrices pertinentes.

Sauf pour les médicaments biologiques, le document comporte une évaluation des impuretés et des produits de dégradation et de leurs effets pharmacologiques et toxicologiques potentiels. Les implications de toutes différences dans le pouvoir rotatoire, la forme chimique et le profil d'impureté entre le composé utilisé dans les études non-cliniques et le produit destiné à être mis sur le marché sont discutées.

Pour les médicaments biologiques, la comparabilité du matériel utilisé dans les études non-cliniques, les études cliniques et le médicament destiné à être mis sur le marché fait l'objet d'une évaluation.

Tout excipient nouveau fait l'objet d'une évaluation spécifique au regard de la sécurité.

Les caractéristiques du médicament démontrées par les études non-cliniques sont définies et les implications des résultats pour la sécurité du médicament au regard de l'usage en clinique proposé chez l'homme sont discutées.

2.5. **Résumé détaillé clinique**

Le résumé détaillé clinique a pour objet de fournir une analyse critique des données cliniques figurant dans le résumé clinique et le module 5. La démarche par rapport au développement clinique du médicament, y compris la conception de l'étude critique, les décisions relatives aux études et la réalisation de ces dernières est présentée.

Il est fourni un bref résumé des observations cliniques, y compris des limitations importantes et une évaluation des bénéfices et risques sur la base des conclusions des études cliniques. Il est exigé une interprétation de la façon dont les observations relatives à l'efficacité et à la sécurité justifient la posologie proposée et les indications visées ainsi qu'une évaluation de la façon dont le résumé des caractéristiques du produit et d'autres démarches sont de nature à optimiser les bénéfices et gérer les risques.

Les questions d'efficacité ou de sécurité rencontrées dans le développement et les questions restées sans solution sont expliquées.

2.6. Résumé non-clinique

Les résultats des études de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie réalisées chez l'animal/*in vitro* sont fournis sous forme de résumés factuels écrits et tabulaires présentés dans l'ordre suivant:

- Introduction
- Résumé écrit de pharmacologie
- Résumé de pharmacologie sous forme de tableau
- Résumé écrit de pharmacocinétique
- Résumé de pharmacocinétique sous forme de tableau
- Résumé écrit de toxicologie
- Résumé de toxicologie sous forme de tableau.

2.7. Résumé clinique

Il est fourni un résumé factuel détaillé de l'information clinique sur le médicament incluse dans le module 5. Ce résumé comporte les résultats de toutes les études biopharmaceutiques, des études cliniques de pharmacologie et des études cliniques d'efficacité et de sécurité. Il est exigé un résumé de chaque étude.

L'information clinique résumée est présentée dans l'ordre suivant:

- Résumé des études biopharmaceutiques et des méthodes analytiques associées
- Résumé des études de pharmacologie clinique
- Résumé de l'efficacité clinique
- Résumé de la sécurité clinique
- Résumés des différentes études.

3. MODULE 3: INFORMATION CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE POUR LES MÉDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES CHIMIQUES ET/OU BIOLOGIQUES ACTIVES

3.1. Format et présentation

Le plan général du module 3 se présente comme suit:

- Table des matières
- Corps de données
 - *Substance active*
 - Information générale
 - Nomenclature
 - Structure
 - Propriétés générales
 - Fabrication
 - Fabricant (s)
 - Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
 - Contrôle des matières

- Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
- Validation et/ou évaluation de procédé
- Développement du procédé de fabrication

Caractérisation

- Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques
- Impuretés

Contrôle de la substance active

- Spécification
- Procédures analytiques
- Validation de procédures analytiques
- Analyses de lots
- Justification de la spécification

Normes ou substances de référence

Système de fermeture du conditionnement

Stabilité

- Résumé et conclusions concernant la stabilité
- Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité
- Données sur la stabilité

— *Produit fini*

Description et composition du produit fini

Développement pharmaceutique

- Constituants du produit fini
 - Substance active
 - Excipients
- Formulation
 - Développement de la formulation
 - Surdosages
 - Propriétés physico-chimiques et biologiques
- Développement du procédé de fabrication
- Système de fermeture du conditionnement
- Attributs de la qualité microbiologique
- Compatibilité

F a b r i c a t i o n

- Fabricant(s)
- Composition
- Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations
- Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
- Validation et/ou évaluation de procédé

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

- Spécifications
- Procédures analytiques
- Validation des procédures analytiques
- Justification des spécifications
- Excipients d'origine humaine ou animale
- Excipients nouveaux

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

- Spécification(s)
- Procédures analytiques
- Validation des procédures analytiques
- Analyses de lots
- Caractérisation des impuretés
- Justification de spécification(s)

N o r m e s o u s u b s t a n c e s d e r é f é r e n c e**S y s t è m e d e f e r m e t u r e d u c o n d i t i o n n e m e n t****S t a b i l i t é**

- Résumé et conclusion en matière de stabilité
- Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité
- Données concernant la stabilité

— Annexes

- Installations et équipements (médicaments biologiques uniquement)
- Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité
- Excipients

— Informations communautaires supplémentaires

- Programme de validation des procédés pour le médicament
- Dispositif médical
- Certificat(s) de conformité

- Médicaments contenant ou utilisant, dans le procédé de fabrication, des matières d'origine animale et/ou humaine (procédure EST — encéphalopathies spongiformes transmissibles)
- Références dans la littérature

3.2. **Contenu: principes et exigences fondamentaux**

- (1) Les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques qui sont fournies comportent pour la ou les substances actives et pour le produit fini toutes les informations pertinentes concernant: le développement, le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les opérations et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition et de la présentation du produit fini.
- (2) Il est demandé deux ensembles d'informations traitant, respectivement, de la ou des substances actives et du produit fini.
- (3) Le présent module fournit en outre des informations détaillées sur les matières de départ et les matières premières utilisées au cours des opérations de fabrication de la ou des substances actives et concernant les excipients incorporés dans la formulation du médicament.
- (4) Toutes les procédures et méthodes utilisées pour la fabrication et le contrôle de la substance active et du produit fini doivent être suffisamment détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles réalisés à la demande de l'autorité compétente. Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifiques du moment et sont des procédures qui ont été validées. Les résultats des études de validation sont fournis. Dans le cas de procédures d'essais incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographies et au chapitre général ou aux chapitres généraux.
- (5) Les monographies de la Pharmacopée européenne sont applicables à toutes les substances, préparations et formes pharmaceutiques y figurant. S'agissant d'autres substances, chaque État membre peut exiger le respect de sa propre pharmacopée.

Toutefois, lorsqu'une matière inscrite à la Pharmacopée européenne ou à la pharmacopée d'un État membre a été préparée suivant une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite. Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Dans le cas de procédures analytiques incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée dans chaque section concernée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographies et au chapitre général ou aux chapitres généraux.

- (6) Lorsque des matières de départ et des matières premières, des substances actives ou des excipients ne sont décrits ni dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un État membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée. Dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.
- (7) Lorsque la substance active et/ou une matière première et une matière de départ ou un ou plusieurs excipients font l'objet d'une monographie de la Pharmacopée européenne, le demandeur peut demander un certificat de conformité qui, lorsqu'il est accordé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments, est présenté dans la section pertinente du module. Ces certificats de conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne sont réputés remplacer les données pertinentes des sections correspondantes décrites dans le présent module. Le fabricant fournit, par écrit, au demandeur l'assurance que le procédé de fabrication n'a pas été modifié depuis la délivrance du certificat de conformité par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

- (8) Pour une substance active bien définie, le fabricant de la substance active ou le demandeur est autorisé à transmettre
- (i) la description détaillée du procédé de fabrication,
 - (ii) le contrôle de qualité au cours de la fabrication, et
 - (iii) la validation du procédé

dans un document séparé (partie fermée), adressé directement aux autorités compétentes par le fabricant de la substance active, appelé dossier permanent de la substance active (DPSA).

Dans ce cas toutefois, le fabricant fournit au demandeur toutes les données qui peuvent être nécessaires à ce dernier pour qu'il assume la responsabilité du médicament. Le fabricant confirme par écrit au demandeur qu'il garantit la reproductibilité d'un lot à l'autre et ne modifie pas le procédé de fabrication ou ses spécifications sans en informer le demandeur. Les documents et les renseignements à l'appui de la demande d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes; ces documents et ces renseignements sont aussi fournis au demandeur lorsqu'ils concernent la partie ouverte du DPSA.

- (9) Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales (matériels provenant de ruminants): à chaque étape du processus de fabrication, le demandeur doit démontrer la conformité des matériels utilisés avec la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses révisions publiées par la Commission au Journal officiel de l'Union européenne. Il est possible de démontrer la conformité avec ladite note explicative en présentant de préférence un certificat de conformité à la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament, ou bien, en fournissant des données scientifiques justifiant cette conformité.
- (10) Pour les agents adventices, il est fourni une information évaluant le risque au regard d'une contamination potentielle par ces agents, qu'ils soient viraux ou non-viraux, conformément aux lignes directrices pertinentes et à la monographie générale et au chapitre général pertinent de la Pharmacopée européenne.
- (11) Tout appareil et équipement spécial qui peut être utilisé à tout stade du procédé de fabrication et des opérations de contrôle du médicament est décrit avec les détails adéquats.
- (12) Le cas échéant, et au besoin, un marquage CE qui est exigé par la législation communautaire sur les dispositifs médicaux est fourni.

Il est accordé une attention particulière au choix d'éléments suivants.

3.2.1. Substance(s) active(s)

3.2.1.1. Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières

- a) Une information sur la nomenclature de la substance active, et notamment la dénomination commune internationale (DCI) recommandée, la dénomination de la Pharmacopée européenne le cas échéant, la dénomination chimique est à fournir.

La formule développée, y compris la stéréochimie relative et absolue, la structure moléculaire, et la masse moléculaire relative sont à fournir. Pour les médicaments biotechnologiques, le cas échéant, la séquence schématique en acides aminés et la masse moléculaire relative sont à indiquer.

Une liste des propriétés physicochimiques et des autres propriétés pertinentes de la substance active est à fournir, y compris l'activité biologique pour les médicaments biologiques.

- b) Aux fins de la présente annexe, on entend par matières de départ toutes les matières à partir desquelles la substance active est fabriquée ou extraite.

Pour les médicaments biologiques, on entend par matières de départ toute substance d'origine biologique telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma) d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches).

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques: les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis respectivement à l'article 1^{er}, paragraphes 4 et 10; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe.

Toute autre substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la ou des substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau foetal, les additifs, et les tampons utilisés en chromatographie, etc. sont réputées être des matières premières.

3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substances actives

- a) La description du procédé de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur concernant la fabrication de la substance active. Pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication et les contrôles du procédé, une information appropriée établie dans les lignes directrices publiées par l'Agence est à fournir.
- b) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer la ou les substances actives sont à énumérer, en identifiant à quel(s) stade(s) chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières sont conformes aux normes appropriées pour l'usage auquel elles sont destinées est à fournir.

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

Sont à indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les contractants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais.

- c) Pour les médicaments biologiques, les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent.

L'origine et l'historique des matières de départ sont à décrire et à documenter.

Concernant les mesures spécifiques pour la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer que la substance active respecte la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses révisions publiées par la Commission au Journal officiel de l'Union européenne.

Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérum ou de plasma et d'autres matières d'origine biologique et, lorsque c'est possible, les matières brutes dont elles sont dérivées font l'objet d'essais pour détecter des agents adventices.

Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, la matière correspondante n'est utilisée que lorsque la transformation ultérieure garantit leur élimination et/ou leur inactivation, ceci faisant l'objet d'une validation.

Chaque fois que possible, la production de vaccins est faite à partir d'un système de lots de semences et de banques de cellules établies. Pour les vaccins bactériens et viraux, les caractéristiques de l'agent infectieux doivent être démontrées sur la semence. En outre, pour les vaccins vivants, la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence doit être démontrée; si la preuve n'en est pas suffisante, les caractéristiques d'atténuation sont aussi démontrées au stade de la production.

Pour les médicaments dérivés de sang ou de plasma humains, l'origine et les critères et procédures de collecte, de transport et de conservation de la matière de départ doivent être décrits et documentés conformément aux dispositions de la partie III de la présente annexe.

Les installations et les équipements de fabrication sont décrits.

- d) Les essais et les critères d'acceptation pour chaque étape critique, l'information sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires et la validation du processus et/ou les études d'évaluation sont à indiquer le cas échéant.
- e) Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans les cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou leur inactivation, ceci étant validé dans la section traitant de l'évaluation de la sécurité virale.
- f) Une description et une discussion des changements importants apportés au processus de fabrication au cours du développement et/ou à la fabrication sur le site de fabrication de la substance active est à fournir.

3.2.1.3. Caractérisation de la ou des substances actives

Des données mettant en lumière la structure et d'autres caractéristiques de la ou des substances actives sont à fournir.

La structure de la ou des substances actives sur la base de toutes méthodes physicochimiques et/ou immunochimiques et/ou biologiques est à confirmer et une information sur les impuretés est à fournir.

3.2.1.4. Contrôle de la ou des substances actives

Une information détaillée sur les spécifications utilisées pour le contrôle de routine de la ou des substances actives, avec une justification du choix de ces spécifications, les méthodes analytiques et leur validation est à fournir.

Les résultats des contrôles réalisés sur les divers lots fabriqués au cours du développement sont à présenter.

3.2.1.5. Normes ou substances de référence

Les préparations et normes de référence sont à identifier et à décrire en détail. Le cas échéant, la substance de référence chimique et biologique de la Pharmacopée européenne est à utiliser.

3.2.1.6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active

Une description du conditionnement et du ou des systèmes de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau du conditionnement primaire et leurs spécifications sont à fournir.

3.2.1.7. Stabilité de la ou des substances actives

- a) Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés et les résultats des études sont à exposer.
- b) Les résultats détaillés des études de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour obtenir les données et la validation de ces procédures, sont à exposer suivant un format approprié.
- c) Le protocole de stabilité après autorisation et l'engagement de stabilité sont fournis.

3.2.2. *Produit fini*

3.2.2.1. Description et composition du produit fini

Une description du produit fini et de sa composition est à fournir. Cette information comprend la description de la forme pharmaceutique et de la composition avec tous les composants du produit fini, leur quantité par unité, la fonction des composants de:

- la ou les substances actives,
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature ou la quantité utilisée, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, aromatisants et correcteurs de goût, etc.,

- les éléments de mise en forme pharmaceutique, destinés à être ingérés ou en général administrés au malade, (capsules dures, capsules molles, capsules rectales, dragées, comprimés pelliculés, pastilles, etc.),
- ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le conditionnement et, le cas échéant, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

On entend par «termes usuels», pour désigner les composants des médicaments, sans préjudice de l'application des autres précisions prévues à l'article 8, paragraphe 3, point c):

- pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée,
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé ou, à défaut, la désignation scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de désignation scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le code E qui leur est affecté suivant la directive 78/25/CEE du Conseil, du 12 décembre 1977, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration⁽¹⁾ et/ou la directive 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil, du 30 juin 1994, concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires⁽²⁾.

Pour donner la «composition quantitative» de toutes les substances actives du médicament, il est nécessaire, selon la forme pharmaceutique de préciser pour chaque substance active la masse, ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume

Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont à désigner quantitativement par leur masse globale, et si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

Pour les médicaments contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'un des États membres pour la première fois, la composition quantitative d'une substance active qui est un sel ou un hydrate est systématiquement à exprimer en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les États membres sera exprimée de la même manière que pour cette même substance active.

Les unités d'activité biologique sont à utiliser pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement. Lorsque l'Organisation Mondiale de la Santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est à utiliser. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont à exprimer de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la Pharmacopée européenne.

3.2.2.2. Développement pharmaceutique

Le présent chapitre est consacré à l'information sur les études de développement réalisées pour établir que la composition, la forme pharmaceutique, le procédé de fabrication, le système de fermeture des conditionnements, les attributs de la qualité microbiologique et les instructions d'utilisation sont appropriés pour l'utilisation prévue spécifiée dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les études décrites dans le présent chapitre se distinguent des essais de contrôle de routine réalisés en fonction des spécifications. Les paramètres critiques de la formulation et des attributs du procédé susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, les performances du médicament et la qualité du médicament sont à identifier et à décrire. Les données supplémentaires d'appui, le cas échéant, sont à indiquer par référence aux chapitres pertinents du module 4 (rapports d'études non-cliniques) et du module 5 (rapports d'études cliniques) du dossier de demande de mise sur le marché.

⁽¹⁾ JO L 11 du 14.1.1978, p. 18.

⁽²⁾ JO L 237 du 10.9.1994, p. 13.

- a) La compatibilité de la substance active avec des excipients et des caractéristiques physico-chimiques essentielles de la substance active susceptibles d'influencer la performance du produit fini ou la compatibilité de différentes substances actives les unes avec les autres dans le cas d'associations, est documentée.
- b) Le choix des excipients, pour ce qui concerne plus particulièrement leurs fonctions et concentrations respectives, est à documenter.
- c) Une description du développement du produit fini, en tenant compte de la voie proposée pour l'administration et l'utilisation est à fournir.
- d) Tout surdosage de la ou des formulations est à justifier.
- e) Concernant les propriétés physiochimiques et biologiques, tout paramètre pertinent pour la performance du produit fini est à traiter et à documenter.
- f) La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication ainsi que les différences entre le(s) procédé(s) de fabrication utilisé(s) pour produire des lots cliniques essentiels et le procédé utilisé pour la fabrication du produit fini proposé sont à indiquer.
- g) Le caractère approprié du conditionnement et du système de fermeture utilisé pour la conservation, le transport et l'utilisation du produit fini est à documenter. Il peut être nécessaire d'envisager une éventuelle interaction entre le médicament et l'emballage.
- h) Les attributs microbiologiques de la composition par rapport à des produits stériles et non stériles doivent être conformes aux prescriptions de la Pharmacopée européenne, et sont à documenter en conséquence.
- i) Pour fournir les informations d'appui appropriées pour l'étiquetage, la compatibilité du produit fini avec un ou des diluants de reconstitution ou des dispositifs de concentration est à documenter.

3.2.2.3. Procédé de fabrication du produit fini

- a) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point d) est à présenter de manière à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, cette description comprend au minimum:

- la mention des diverses étapes de la fabrication, y compris des contrôles des opérations et des critères d'acceptation correspondants, permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,
- les études expérimentales de validation du procédé de fabrication, lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,
- pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou des procédés de stérilisation mis en œuvre,
- une composition détaillée.

Le nom, l'adresse, et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais sont à indiquer.

- b) Les renseignements concernant les essais de contrôle du produit qui peuvent être réalisés à un stade intermédiaire du procédé de fabrication, en vue de garantir la cohérence du procédé de production sont à indiquer.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des substances actives (ou des composants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les substances actives).

Il en va de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini notamment dans le cas où le médicament est essentiellement défini par son procédé de fabrication.

- c) Une description, une documentation et des résultats des études de validation pour les étapes critiques ou les dosages critiques utilisés dans le procédé de fabrication sont à fournir.

3.2.2.4. Contrôle des excipients

- a) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer l'excipient ou les excipients sont énumérées en identifiant le stade auquel chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières répondent à des normes appropriées pour l'usage prévu est à fournir.

Les colorants satisfont dans tous les cas aux exigences des directives 78/25/CEE et 94/36/CE. En outre, les colorants répondent aux critères de pureté établis dans la directive 95/45/CE modifiée.

- b) Pour chaque excipient, les spécifications et leurs justifications sont à détailler. Les procédures analytiques sont à décrire et à valider.
- c) Une attention particulière est à accorder aux excipients d'origine humaine ou animale.

S'agissant des mesures spécifiques pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer aussi pour les excipients que le médicament est fabriqué conformément à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses mises à jour, publiées par la Commission au Journal officiel de l'Union européenne.

La conformité avec la note explicative précitée peut être démontrée en soumettant, de préférence, un certificat de conformité au regard de la monographie pertinente sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles de la Pharmacopée européenne, ou par la fourniture de données scientifiques démontrant cette conformité.

- d) Excipients nouveaux:

Pour l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament ou par une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir des détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles avec des références croisées à des données de sécurité d'appui, non-cliniques et cliniques, conformément au format pour les substances actives décrit plus haut.

Il convient de présenter un document contenant les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques détaillés. Cette information suit un format obéissant au même ordre que le chapitre consacré aux substances actives du module 3.

L'information sur l'excipient ou les excipients nouveaux peut être présentée comme document indépendant suivant le format décrit aux paragraphes précédents. Lorsque le demandeur est différent du fabricant d'excipient(s) nouveau(x), ce document indépendant est mis à la disposition du demandeur afin d'être présenté à l'autorité compétente.

Une information supplémentaire sur les études de toxicité avec l'excipient nouveau dans le module 4 du dossier est à fournir.

Des études cliniques sont fournies dans le module 5.

3.2.2.5. Contrôle du produit fini

Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication et/ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production en continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur en substance active ne peuvent pas dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Une information détaillée sur les spécifications, (dissémination et durée de conservation) la justification de leur choix, les méthodes analytiques et leur validation sont à fournir.

3.2.2.6. Normes ou substances de référence

Les préparations et les normes de référence utilisées pour l'essai du médicament fini sont à identifier et à décrire en détail, si elles n'ont pas été déjà indiquées dans la section concernant la substance active.

3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini

Une description du conditionnement et des systèmes de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau de conditionnement primaire et leurs spécifications, est à fournir. Les spécifications comprennent la description et l'identification. Les méthodes ne correspondant pas à la Pharmacopée (avec validation) sont à inclure, le cas échéant.

Pour les matériaux non fonctionnels de l'emballage extérieur, seule une brève description est à fournir. Pour les matériaux fonctionnels de l'emballage extérieur, une information supplémentaire est à fournir.

3.2.2.8. Stabilité du produit fini

- a) Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés, et les résultats des études sont à résumer;
- b) Les résultats détaillés des études de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour dégager les données et la validation de ces procédures, sont à présenter suivant un format approprié; pour les vaccins, l'information sur la stabilité cumulative est à fournir selon les circonstances;
- c) Le protocole de stabilité post autorisation et l'engagement de stabilité sont à fournir.

4. MODULE 4: RAPPORTS NON-CLINIQUES

4.1. **Format et présentation**

Le plan général du module 4 se présente comme suit:

- Table des matières
- Rapports d'études
 - *Pharmacologie*
 - Pharmacodynamie primaire
 - Pharmacodynamie secondaire
 - Pharmacologie de sécurité
 - Interactions pharmacodynamiques
 - *Pharmacocinétique*
 - Méthodes analytiques et rapports de validation
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisme
 - Excrétion
 - Interactions pharmacocinétiques (non-cliniques)
 - Autres études pharmacocinétiques

- Toxicité
 - Toxicité par administration simple
 - Toxicité par administration répétée
 - Génotoxicité
 - In vitro
 - In vivo (y compris évaluations toxicocinétiques d'appui)
 - Carcinogénicité
 - Études à long terme
 - Études à court ou moyen terme
 - Autres études
 - Toxicité dans la reproduction et le développement
 - Fertilité et développement embryonnaire précoce
 - Développement embryo-fœtal
 - Développement prénatal et postnatal
 - Études dans lesquelles la descendance (jeunes animaux) est traitée et/ou ultérieurement évaluée
 - Tolérance locale
- *Autres études de toxicité*
 - Antigénicité
 - Immunotoxicité
 - Études mécanistiques
 - Dépendance
 - Métabolites
 - Impuretés
 - Autres
- Références dans la littérature

4.2. **Contenu: principes et exigences fondamentaux**

Une attention particulière est accordée au choix d'éléments suivants.

- (1) Les essais pharmacologiques et toxicologiques doivent mettre en évidence:
 - a) les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de l'état pathologique concerné;
 - b) les propriétés pharmacologiques au regard des conditions d'utilisation chez l'homme sous l'aspect de la posologie et de l'activité pharmacologique. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

En outre, il est nécessaire d'informer les cliniciens sur le profil toxicologique et thérapeutique du produit.

- (2) Pour les médicaments biologiques tels que les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, il peut s'avérer nécessaire d'adapter les dispositions de la présente partie à chaque produit; c'est la raison pour laquelle, le programme d'essai réalisé doit être justifié par le demandeur.

Lors de l'établissement du programme d'essai, une attention particulière doit être portée aux points suivants:

les essais impliquant une administration réitérée du produit doivent être conçus de manière à tenir compte d'une induction possible d'anticorps et de leur interférence;

l'étude de la fonction reproductrice, de la toxicité embryo-fœtale et périnatale, du pouvoir mutagène et carcinogène doit être envisagée. Lorsque des composants autres que la ou les substances actives sont mis en cause, la validation de leur élimination peut remplacer les études.

- (3) Les propriétés toxicologiques et pharmacocinétiques d'un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique doivent être étudiées.
- (4) Lorsqu'une dégradation significative du médicament peut survenir au cours de la conservation, l'étude des propriétés toxicologiques des produits de dégradation doit être envisagée.

4.2.1. Pharmacologie

L'étude de pharmacologie doit être effectuée suivant deux principes distincts.

- D'une part, les actions relatives à l'utilisation thérapeutique proposée sont dûment étudiées et décrites. Lorsque c'est possible, des dosages reconnus et validés, *in vivo* et *in vitro*, sont utilisés. Les techniques expérimentales nouvelles doivent être décrites avec un degré de détail de nature à permettre leur reproduction. Les résultats sont exprimés sous forme quantitative utilisant, par exemple, des courbes dose-effet, temps-effet, ou autres. Autant que possible, des comparaisons sont effectuées avec des données relatives à une ou des substances ayant une action thérapeutique comparable.
- D'autre part, le demandeur étudie les effets pharmacodynamiques indésirables potentiels de la substance sur les fonctions physiologiques. Ces études sont réalisées pour des expositions dans la fourchette thérapeutique envisagée et au-dessus. Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Tout soupçon de modification de réactions résultant de l'administration répétée de la substance fait l'objet d'une étude.

Pour l'interaction pharmacodynamique du médicament, les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique. Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et, au minimum, l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

4.2.2. Pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique le sort que la substance active, et ses métabolites, subissent dans l'organisme et comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion de ces substances.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou éventuellement biologiques ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la distribution et l'excrétion sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non-pharmacodynamiques (notamment de nombreux moyens de diagnostic, etc.) et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'Homme.

Des études *in vitro* peuvent aussi être réalisées avec cet avantage qu'elles utilisent des éléments du corps humain aux fins de comparaison avec des éléments d'origine animale (c'est-à-dire, fixation protéique, métabolisme, interaction entre médicaments).

Pour les produits dotés d'effets pharmacodynamiques, l'étude de la pharmacocinétique est nécessaire. Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, des recherches pharmacocinétiques peuvent ne pas être exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient.

Le programme pharmacocinétique est conçu pour permettre une comparaison et une extrapolation entre animal et être humain.

4.2.3. Toxicité

a) Toxicité par administration unique

Un essai de toxicité par administration unique est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament, dans les proportions et l'état physicochimique dans lesquels elles sont présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité par administration unique doit être réalisé conformément aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

b) Toxicité par administration répétée

Les essais de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux essais: l'un à court terme, d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme. La durée de ce dernier dépend des conditions d'utilisation clinique. Son but est de décrire des effets indésirables potentiels auxquels il convient de faire attention dans les études cliniques. La durée est définie dans les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

c) Génotoxicité

L'étude du pouvoir mutagène et clastogène a pour objet de révéler les changements occasionnés par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules. Des substances mutagènes peuvent présenter un danger pour la santé, étant donné que l'exposition à un agent mutagène entraîne le risque d'induire une mutation de la ligne germinale, avec la possibilité de désordres héréditaires et le risque de mutations somatiques notamment celles aboutissant à un cancer. Ces études sont obligatoires pour toute nouvelle substance.

d) Carcinogénicité

Des expérimentations, de nature à révéler des effets carcinogènes, sont habituellement exigées.

1. Ces études sont réalisées pour tout médicament dont l'utilisation clinique prévue porte sur une période substantielle de la vie d'un patient, soit de façon continue soit de façon répétée par intermittence.
2. Ces études sont recommandées pour certains médicaments si leur potentiel carcinogène suscite des préoccupations, par exemple à propos d'un produit de la même classe ou de structure comparable ou à propos d'indices relevés dans des études de toxicité par administration répétée.
3. Des études avec des composés dont la génotoxicité est sans équivoque ne sont pas nécessaires, car ils sont présumés être des carcinogènes trans espèces impliquant un risque pour l'homme. Si un tel médicament est destiné à être administré de façon chronique à des patients, une étude chronique peut être nécessaire pour détecter des effets tumorigènes précoces.

e) Toxicité embryo/fœtale et périnatale

La recherche d'une atteinte éventuelle à la fonction de reproduction mâle ou femelle et d'effets dommageables sur la descendance est réalisée au moyen d'essais appropriés.

Ces essais comprennent des études de l'effet sur la fonction de reproduction mâle ou femelle à l'âge adulte, des études des effets toxiques et tératogènes à tous les stades de développement, depuis la conception à la maturité sexuelle ainsi que des effets latents lorsque le médicament étudié a été administré à la femelle au cours de la grossesse.

La non réalisation de ces essais doit être justifiée de façon adéquate.

En fonction de l'utilisation indiquée pour le médicament, des études supplémentaires traitant le développement lors de l'administration du médicament pour la descendance peuvent se justifier.

En règle générale, des essais de toxicité embryo/fœtale seront effectués sur deux espèces mammifères dont l'une ne sera pas un rongeur. Des études péri- et postnatales seront effectuées dans une espèce au moins. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui de l'homme, il est souhaitable d'inclure cette espèce dans l'étude. Il est également souhaitable que l'une des espèces utilisées soit identique à l'une de celles utilisées pour l'étude de toxicité par administration répétée.

L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande est pris en compte dans la détermination du concept de l'étude.

f) Tolérance locale

Le but des essais de tolérance locale est de s'assurer que les médicaments (substances actives et excipients) sont tolérés aux sites du corps humain qui peuvent être en contact avec ces médicaments par suite de leur administration dans l'utilisation en clinique. La méthode d'essai doit permettre de distinguer les effets mécaniques ou les effets purement physicochimiques liés à l'administration du produit des effets toxicologiques ou pharmacodynamiques.

Les essais de tolérance locale sont réalisés au moment où la préparation est en développement pour l'usage humain, en utilisant le véhicule et/ou les excipients dans le traitement du ou des groupes de contrôle. Les substances de contrôle positif/référence sont incluses au besoin.

La conception des essais de tolérance locale (choix de l'espèce, durée, fréquence et voie d'administration, doses) dépend du problème à étudier et des conditions proposées d'administration dans l'utilisation en clinique. La réversibilité des lésions locales est réalisée lorsqu'elle est pertinente.

Les études chez l'animal peuvent être remplacées par des essais *in vitro* validés pour autant que les résultats des essais sont de qualité et d'utilité comparables aux fins de l'évaluation de sécurité.

Pour les substances chimiques appliquées sur la peau et les muqueuses (dermiques, rectales, vaginales) le potentiel de sensibilisation est évalué dans un au moins des systèmes d'essai actuellement disponible (la concentration de cochon d'Inde ou la concentration du ganglion lymphatique local).

5. MODULE 5: RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES

5.1. **Format et présentation**

Le plan général du module 5 se présente comme suit:

- Table des matières des rapports d'études cliniques
- Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableau
- Rapports d'études cliniques
 - *Rapports d'études biopharmaceutiques*
 - Rapports d'études de biodisponibilité
 - Rapports d'études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence
 - Rapports d'études de corrélation *In vitro* — *In vivo*
 - Rapports de méthodes de bioanalyse et d'analyse

- *Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains*
 - Rapports d'études sur la fixation protéique dans le plasma
 - Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interaction
 - Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains
- *Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme*
 - Rapports d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des sujets sains
 - Rapport d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des patients
 - Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs intrinsèques
 - Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs extrinsèques
 - Rapports d'études de pharmacocinétique de la population
- *Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme*
 - Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains
 - Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients
- *Rapports d'études d'efficacité et de sécurité*
 - Rapports d'études cliniques contrôlées pertinentes pour l'indication invoquée
 - Rapports d'études cliniques non contrôlées
 - Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais
 - Autres rapports d'études
- *Rapports sur l'expérience après mise sur le marché*
- Références dans la littérature

5.2. **Contenu: principes et exigences fondamentaux**

Une attention particulière est accordée au choix d'éléments suivants.

- a) Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point i) et à l'article 10, paragraphe 1 doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur le fait de savoir si le médicament répond aux critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi, il est exigé, en premier lieu, que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, qu'ils soient favorables ou défavorables.
- b) Les essais cliniques doivent être toujours précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions du module 4 de la présente annexe. L'investigateur doit prendre connaissance des conclusions des études pharmacologiques et toxicologiques et le demandeur doit, de ce fait, lui fournir au minimum la brochure de l'investigateur, comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique: les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'animal et les résultats d'essais cliniques antérieurs, avec suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé; les rapports pharmacologiques et toxicologiques complets sont fournis sur demande. Pour des matériaux d'origine humaine ou animale, tous les moyens disponibles doivent être mis en œuvre afin d'assurer la non-transmission d'agents infectieux avant le commencement de l'essai.

- c) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent prendre des dispositions pour que les documents essentiels des essais cliniques (notamment les cahiers d'observation) autres que les dossiers médicaux des sujets, soient conservés par les propriétaires des données:
- pendant au moins quinze ans après la fin ou l'interruption de l'essai,
 - ou pendant au moins deux ans après la délivrance de l'autorisation la plus récente de mise sur le marché dans la Communauté européenne et, lorsqu'il n'y a pas de demandes déposées ou en projet de mise sur le marché dans la Communauté européenne,
 - pendant au moins deux ans après l'interruption officielle du développement clinique du médicament expérimental.

Les dossiers médicaux des sujets devraient être conservés conformément à la législation applicable et aussi longtemps que l'hôpital, l'institution ou le lieu d'exercice médical le permet.

Les documents peuvent néanmoins être conservés pendant une période plus longue si cela est imposé par les exigences réglementaires applicables ou par un accord avec le promoteur. Il incombe au promoteur d'informer l'hôpital, l'institution ou le lieu de l'exercice médical de la date à partir de laquelle ces documents n'ont plus besoin d'être conservés.

Le promoteur ou un autre propriétaire des données conserve toute autre documentation relative à l'essai aussi longtemps que le médicament est autorisé. Cette documentation comporte: le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré, et les renseignements relatifs au médicament étudié, ainsi que le médicament de référence et/ou le placebo utilisé; les procédures opératoires standards; tous les avis écrits relatifs au protocole et aux techniques mises en œuvre; la brochure de l'investigateur; le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai; le rapport final; le ou les certificats d'audit, si disponibles; le rapport final est conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant, pendant cinq années après que le médicament n'est plus autorisé.

En plus des essais réalisés au sein de la Communauté européenne, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prend toutes dispositions supplémentaires pour archiver la documentation conformément aux dispositions de la directive 2001/20/CE et des lignes directrices détaillées de mise en œuvre.

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

Si requis, toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées.

- d) Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif:
- le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré, et les renseignements relatifs au médicament expérimental utilisé
 - le ou les certificats d'audit, si disponibles
 - la liste du ou des investigateurs, chaque investigateur indique ses nom, adresse, fonctions, titres et activités hospitalières et le site où l'essai a été réalisé et présente séparément l'information sur chaque patient avec le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai
 - le rapport final signé par l'investigateur et pour les essais multicentriques par tous les investigateurs ou l'investigateur (principal) coordonnateur.

- e) Les renseignements relatifs aux essais cliniques cités ci-dessus sont transmis aux autorités compétentes. Toutefois, en accord avec les autorités compétentes, le demandeur peut omettre une partie de cette information. La documentation complète est alors mise à la disposition des autorités compétentes sur demande.

L'investigateur doit, dans ses conclusions sur l'essai, se prononcer sur la sécurité du produit dans des conditions normales d'emploi, sa tolérance, son efficacité avec toutes précisions utiles sur les indications et les contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement ainsi que les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage. Dans son rapport sur une étude multicentrique, l'investigateur principal dans ses conclusions, doit se prononcer sur la sécurité et l'efficacité du médicament étudié au nom de tous les centres impliqués.

- f) Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai en indiquant:
- 1) le nombre de patients traités, avec répartition par sexe;
 - 2) la sélection et la répartition par âge des groupes de patients faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs;
 - 3) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
 - 4) lorsque des essais contrôlés sont réalisés dans les conditions précitées, si le groupe expérimental de contrôle:
 - n'a été soumis à aucune thérapeutique
 - a reçu un placebo
 - a reçu un médicament dont l'effet est connu
 - a reçu un traitement autre que médicamenteux
 - 5) la fréquence des effets indésirables constatés;
 - 6) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières, par exemple les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes ou en période d'activité génitale, où dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;
 - 7) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats au regard de ces paramètres;
 - 8) une appréciation statistique des résultats lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.
- g) En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur:
- 1) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage des patients par rapport au médicament;
 - 2) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés de façon concomitante;
 - 3) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais;
 - 4) les décès qui se sont produits au cours de l'essai ou dans la période de suivi.
- h) Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier la sécurité et l'efficacité de cette association.
- i) Si des données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier. Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouvelles études précliniques toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisées et analysées en conséquence.
- j) Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations répétées, ainsi que sur la détermination de la posologie pour une administration prolongée.

5.2.1. *Rapports d'études biopharmaceutiques*

Des rapports d'études de biodisponibilité, des rapports d'études comparatives de biodisponibilité et bioéquivalence, des rapports sur l'étude de corrélation *in vitro* et *in vivo*, et les méthodes d'analyse et de bioanalyse sont fournies.

En outre, il est procédé au besoin à des études de biodisponibilité pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 10, paragraphe 1, point a).

5.2.2. *Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains*

Aux fins de la présente annexe, on entend par biomatériaux humains toutes protéines et cellules et tous tissus et matériaux voisins dérivés de sources humaines qui sont utilisés *in vitro* ou *ex vivo* pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques de médicaments.

À cet égard, il est fourni des rapports de l'étude de la fixation protéique dans le plasma, des études de l'interaction du métabolisme hépatique et des substances actives et des études utilisant d'autres biomatériaux humains.

5.2.3. *Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme*

a) Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes doivent être décrites:

- absorption (vitesse et intensité),
- distribution,
- métabolisme,
- excrétion.

Il est décrit les caractéristiques importantes au plan clinique, telles que les implications des données cinétiques sur la posologie, en particulier pour les patients à risque, et les différences entre l'homme et les espèces animales utilisées pour les études précliniques.

En plus des études pharmacocinétiques standards multi-échantillons, des analyses pharmacocinétiques de population reposant sur un échantillonnage clairsemé au cours d'études cliniques peuvent aussi traiter des questions concernant les contributions de facteurs intrinsèques et extrinsèques à la variabilité de la relation dose-réaction pharmacocinétique. Des rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des sujets sains et chez des patients, des rapports d'études pharmacocinétiques destinés à évaluer les effets de facteurs intrinsèques et extrinsèques, ainsi que des rapports d'études pharmacocinétiques de la population sont fournis.

b) Si le médicament doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe réalisés pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.

Les interactions pharmacocinétiques entre la substance active et d'autres médicaments ou substances médicamenteuses sont étudiées.

5.2.4. *Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme*

a) L'action pharmacodynamique corrélée à l'efficacité doit être démontrée y compris:

- la relation dose-effet et son évolution avec le temps,
- la justification de la posologie et des conditions d'administration,
- le mode d'action, si possible.

L'action pharmacodynamique non corrélée à l'efficacité doit être décrite.

La démonstration des effets pharmacodynamiques chez l'homme n'est en soit pas suffisante pour justifier les conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

- b) Si le médicament doit normalement être administré en concomitance avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe réalisés pour mettre en évidence une modification éventuelle de l'action pharmacologique.

Les interactions pharmacodynamiques entre la substance active et d'autres médicaments ou substances médicamenteuses sont étudiées.

5.2.5. *Rapports d'études d'efficacité et de sécurité*

5.2.5.1. Rapports d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication invoquée

D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés si possible, randomisés et le cas échéant par opposition à un placebo et par opposition à un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue; tout autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe de contrôle peut varier selon les cas et dépend aussi de considérations éthiques et du domaine thérapeutique; ainsi, il peut, dans certains cas, être plus pertinent de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celle d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

- (1) Dans toute la mesure du possible, et en particulier lorsque le critère d'évaluation est d'appréciation subjective, des mesures doivent être prises pour éviter le biais, notamment des méthodes de randomisation et de double aveugle.
- (2) Le protocole de l'essai doit comprendre une description complète des méthodes statistiques mises en œuvre, le nombre de patients participants à l'essai et les raisons de leur participation (y compris le calcul de la valeur statistique de l'essai), le niveau de signification utilisé et la description de l'unité de calcul statistique. Les mesures prises pour éviter le biais, en particulier les méthodes de randomisation, sont documentées. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

Les données de sécurité sont passées en revue en prenant en compte les lignes directrices publiées par la Commission, eu égard en particulier aux événements se traduisant par des changements de dose ou la nécessité d'un traitement concomitant, des événements indésirables graves, des événements se traduisant par le retrait, et des décès. Tous patients ou groupes de patients à risque accru sont identifiés et une attention particulière est accordée aux patients potentiellement vulnérables qui peuvent être présents en petit nombre, par exemple les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées fragiles, les personnes avec des anomalies graves du métabolisme ou d'excrétion, etc. L'implication de l'évaluation de sécurité pour les utilisations éventuelles du médicament est décrite.

5.2.5.2. Rapports d'études cliniques non contrôlées, rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude et autres rapports d'études cliniques

Ces rapports sont fournis.

5.2.6. *Rapports sur l'expérience après mise sur le marché*

Si le médicament est déjà autorisé dans des pays tiers, les informations relatives aux réactions indésirables du médicament concerné et de médicaments contenant la même ou les mêmes substances actives doivent être fournies, avec les chiffres d'utilisation dans ces pays.

5.2.7. *Cahiers d'observation et listes individuelles de patients*

Lorsqu'ils sont soumis conformément à la ligne directrice pertinente publiée par l'Agence, les cahiers d'observation et les listes de données des patients sont fournis et présentés dans le même ordre que les rapports d'études cliniques et indexés par étude.

PARTIE II

DOSSIERS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET EXIGENCES SPÉCIFIQUES

Certains médicaments présentent des caractères spécifiques tels que toutes les exigences du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché établies dans la partie I de la présente annexe, doivent être adaptées. Pour tenir compte de ces situations particulières, les demandeurs respectent une présentation appropriée et adaptée du dossier.

1. USAGE MÉDICAL BIEN ÉTABLI

Pour les médicaments dont la ou les substances actives ont un «usage médical bien établi» visé à l'article 10, paragraphe 1, point a), point ii), et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les règles spécifiques suivantes s'appliquent.

Le demandeur soumet les modules 1, 2 et 3 décrits dans la partie I de la présente annexe.

Pour les modules 4 et 5, une bibliographie scientifique détaillée traite des caractéristiques non-cliniques et cliniques.

Les règles spécifiques suivantes s'appliquent pour démontrer l'usage médical bien établi:

a) Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage médical des composants d'un médicament est bien établi sont:

- la durée d'utilisation d'une substance,
- les aspects quantitatifs de l'usage de la substance,
- le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (reflété dans la littérature scientifique publiée) et
- la cohérence des évaluations scientifiques.

En conséquence, des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage médical d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première utilisation systématique et documentée de cette substance en tant que médicament dans la Communauté.

- b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité et/ou de l'efficacité et doit comprendre ou se référer à une étude bibliographique appropriée, en tenant compte des études de pré commercialisation et de post commercialisation et à la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, tant favorables que défavorables doivent être communiqués. Pour ce qui concerne les dispositions relatives à «l'usage médical bien établi», il est en particulier nécessaire que les «références bibliographiques» à d'autres sources d'éléments (études postérieures à la commercialisation, études épidémiologiques, etc.) et non simplement à des données relatives à des essais puissent constituer des preuves valables de la sécurité et de l'efficacité d'un produit si une demande explique et justifie de façon satisfaisante l'utilisation de ces sources d'information.
- c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier les raisons pour lesquelles on peut soutenir que la sécurité et/ou l'efficacité du produit est établie malgré l'absence de certaines études.
- d) Les résumés détaillés non-cliniques et/ou cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite en dépit des différences existantes.
- e) L'expérience post commerciale recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

2. MÉDICAMENTS ESSENTIELLEMENT SIMILAIRES

- a) Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point a), point i) (produits essentiellement similaires) contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe pour autant que le demandeur a obtenu le consentement du titulaire de l'autorisation originelle de mise sur le marché de faire des références croisées au contenu de ses modules 4 et 5.
- b) Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point a), point iii) (produits essentiellement similaires, à savoir produits génériques) contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe et les données démontrant la biodisponibilité et la bioéquivalence avec le médicament originel à condition que ce dernier ne soit pas un médicament biologique (voir à la partie II.4 Médicaments biologiques similaires).

Pour ces produits, les résumés détaillés non-cliniques/cliniques se concentrent plus particulièrement sur les éléments suivants:

- les motifs pour invoquer la similarité essentielle;
- un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage) dont l'utilisation est proposée dans le produit destiné à être mis sur le marché ainsi qu'une évaluation de ces impuretés;
- une évaluation des études de bioéquivalence ou une justification du fait que des études n'ont pas été réalisées au titre de la ligne directrice sur «L'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence»;
- une mise à jour de la littérature publiée concernant la substance et la demande présente. L'annotation, à cette fin, d'articles publiés dans des revues avec «comité de lecture par des pairs» peut être acceptée;
- chaque caractéristique invoquée dans le résumé des caractéristiques du produit qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe thérapeutique doit être discutée dans les résumés détaillés non-cliniques/cliniques et démontrée par la littérature publiée et/ou des études supplémentaires;
- s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer les preuves de l'équivalence des propriétés de sécurité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur lorsqu'il invoque la similarité essentielle.

3. DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES EXIGÉES DANS DES SITUATIONS SPÉCIFIQUES

Lorsque la substance active d'un médicament essentiellement similaire contient la même fraction thérapeutique que le produit autorisé d'origine associé à un complexe/dérivé de sels/d'esters, il y a lieu de démontrer la preuve qu'il n'y a pas de changement dans la pharmacocinétique de la fraction, dans la pharmacodynamie et/ou dans la toxicité qui pourrait modifier le profil sécurité/efficacité. Si tel n'était pas le cas, cette association est à considérer comme une nouvelle substance active.

Lorsqu'un médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou présenté sous une forme pharmaceutique différente ou qu'il doit être administré par des voies différentes ou avec un dosage différent ou avec une posologie différente, il y a lieu de fournir les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques appropriés et/ou des essais cliniques.

4. MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES SIMILAIRES

Les dispositions de l'article 10, paragraphe 1, point a), point iii) peuvent ne pas suffire dans le cas des médicaments biologiques. Si l'information exigée dans le cas des produits essentiellement similaires (génériques) ne permet pas de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques, des données supplémentaires, en particulier le profil toxicologique et clinique doivent être fournies.

Lorsqu'un médicament biologique tel que défini dans la partie I, paragraphe 3.2 de la présente annexe qui se réfère au médicament d'origine ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de la part d'un demandeur indépendant après l'expiration de la période de protection des données, la démarche suivante s'applique.

- L'information à fournir ne se limite pas aux modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité. Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres données non-cliniques et cliniques appropriées) sont déterminés au cas par cas.
- En raison de la diversité des médicaments biologiques, l'autorité compétente définit la nécessité d'études identifiées prévues dans les modules 4 et 5 en prenant en compte la caractéristique spécifique de chaque médicament pris séparément.

Les principes généraux à appliquer sont traités dans une ligne directrice prenant en compte les caractéristiques du médicament biologique concerné publiée par l'Agence. Au cas où le médicament autorisé à l'origine a plus d'une indication, l'efficacité et la sécurité du médicament revendiquées comme étant similaires doivent être justifiées ou, au besoin, démontrées séparément pour chacune des indications revendiquées.

5. ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES FIXES

Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point b) concernent de nouveaux médicaments composés d'au moins deux substances actives qui n'ont pas été autorisées auparavant comme association médicamenteuse fixe.

Pour ces demandes, un dossier complet (modules 1 à 5) est à fournir pour l'association médicamenteuse fixe. Le cas échéant, il y a lieu de fournir l'information concernant les sites de fabrication et l'évaluation de sécurité des agents adventices. Les informations concernant les substances actives individuelles font partie d'un dossier unique de demande d'autorisation de mise sur le marché.

6. DOCUMENTATION POUR DES DEMANDES D'AUTORISATION DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Lorsque, conformément à l'article 22, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions normales d'emploi car:

- les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets, ou
- l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets, ou
- des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements,

l'autorisation de mise sur le marché peut alors être accordée sous réserve de certaines obligations spécifiques.

Ces obligations spécifiques peuvent comprendre les suivantes:

- le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par l'autorité compétente, dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque,
- le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier et, pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée,
- la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.

7. DEMANDES MIXTES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

On entend par demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché où le module 4 et/ou 5 consiste en une association de rapports d'études non-cliniques et/ou cliniques limitées réalisées par le demandeur et de références bibliographiques. Tous les autres modules sont conformes à la structure décrite dans la partie I de la présente annexe. L'Autorité compétente accepte le format proposé présenté par le demandeur au cas par cas.

PARTIE III

MÉDICAMENTS PARTICULIERS

La présente partie établit les exigences spécifiques relatives à des médicaments identifiés de par leur nature particulière.

1. MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

1.1. **Médicaments dérivés du plasma**

Pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains et par dérogation aux dispositions du module 3, les exigences visées dans «L'information relative aux matières de départ et aux matières premières» concernant les dossiers, peuvent être remplacées par un Dossier Permanent du Plasma certifié conformément à la présente partie lorsque les matières de départ sont constituées par du sang/plasma humains.

a) **Principes**

Aux fins de la présente annexe:

- On entend par Dossier Permanent du Plasma une documentation autonome qui est distincte du dossier d'autorisation de mise sur le marché et qui fournit toutes les informations détaillées pertinentes portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière de départ et/ou matière première pour la fabrication de sous-fractions et fractions intermédiaires, composants de l'excipient et de la ou des substances actives faisant partie des médicaments ou des dispositifs médicaux visés dans la directive 2000/70/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 novembre 2000 modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains ⁽¹⁾.
- Chaque centre ou établissement de fractionnement/traitement du plasma humain prépare et met à jour l'ensemble des informations pertinentes détaillées visées dans le Dossier Permanent du Plasma.
- Le Dossier Permanent du Plasma est soumis à l'Agence ou à l'Autorité compétente par le demandeur d'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Lorsque le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est différent du titulaire du Dossier Permanent du Plasma, le Dossier Permanent du Plasma est mis à la disposition du demandeur ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin d'être soumis à l'autorité compétente. Dans tous les cas, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché assume la responsabilité du médicament.
- L'autorité compétente qui procède à l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché attend que l'Agence délivre le certificat avant de prendre une décision sur la demande.
- Tout dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contenant un composant dérivé du plasma humain fait référence au Dossier Permanent du Plasma correspondant au plasma utilisé comme matière de départ/première.

b) **Contenu**

Conformément aux dispositions de l'article 109, modifié par la directive 2002/98/CE, qui vise les exigences pour les donneurs et le contrôle des dons, le Dossier Permanent du Plasma contient des informations sur le plasma utilisé comme matière de départ/première, en particulier:

⁽¹⁾ JO L 313 du 13.12.2000, p. 22.

- (1) Origine du plasma
 - (i) Information sur les centres ou les établissements où la collecte de sang/plasma est effectuée, y compris leur inspection et leur agrément, ainsi que les données épidémiologiques portant sur les maladies infectieuses transmissibles par le sang.
 - (ii) Information sur les centres ou établissements où le contrôle des dons et des mélanges de plasma est effectué, y compris leur statut à l'égard de l'inspection et de l'agrément.
 - (iii) Critères de sélection/d'exclusion pour les donneurs de sang/plasma.
 - (iv) Système en place permettant d'assurer la traçabilité de chaque don depuis l'établissement de collecte de sang/plasma jusqu'aux produits finis et inversement.
- (2) Qualité et sécurité du plasma
 - (i) Conformité avec les monographies de la Pharmacopée européenne.
 - (ii) Contrôle des dons et mélanges de sang/plasma pour la détection d'agents infectieux, y compris l'information sur les méthodes utilisées pour ces contrôles et, dans le cas des mélanges de plasma, données de validation des tests utilisés.
 - (iii) Caractéristiques techniques des poches pour la collecte de sang et de plasma, y compris l'information sur les solutions d'anticoagulants utilisées.
 - (iv) Conditions de conservation et de transport du plasma.
 - (v) Procédures pour le retrait et/ou la période de quarantaine éventuelle des lots de plasma.
 - (vi) Caractérisation du mélange de plasma.
- (3) Système en place entre le fabricant du médicament dérivé du plasma et/ou l'opérateur procédant au fractionnement/traitement du plasma d'une part, et les centres ou établissements de collecte et de contrôle du sang/plasma d'autre part, qui définit les conditions de leur interaction et les spécifications convenues.

En outre, le Dossier Permanent du Plasma dresse la liste des médicaments pour lesquels ce Dossier Permanent du Plasma est valide, que les médicaments aient obtenu ou soient en voie d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, y compris les médicaments visés à l'article 2 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

c) Évaluation et certification

- Pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché soumet un dossier complet à l'autorité compétente, auquel est joint un Dossier Permanent du Plasma séparé lorsqu'il n'en existe pas déjà un.
- Le Dossier Permanent du Plasma fait l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité du Dossier Permanent du Plasma à la législation communautaire, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Le certificat délivré s'applique dans toute la Communauté.
- Le Dossier Permanent du Plasma est mis à jour et certifié à nouveau annuellement.

- Les changements introduits ultérieurement dans les termes d'un Dossier Permanent du Plasma doivent respecter la procédure d'évaluation établie par le règlement (CE) n° 542/95⁽¹⁾ de la Commission concernant l'examen des modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2309/93 du 22 juillet 1993 du Conseil établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments⁽²⁾. Les conditions d'évaluation de ces modifications sont établies par le règlement (CE) n° 1085/2003 de la Commission.
- Dans une seconde étape par rapport aux dispositions des premier, deuxième, troisième et quatrième tirets, l'autorité compétente qui accordera ou a accordé l'autorisation de mise sur le marché prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent du Plasma sur le(s) médicament(s) concerné(s).
- Par dérogation aux dispositions du deuxième tiret du présent point (évaluation et certification), lorsqu'un Dossier Permanent du Plasma correspond uniquement à des médicaments dérivés du sang/plasma dont l'autorisation de mise sur le marché est limitée à un seul État membre, l'évaluation scientifique et technique dudit Dossier Permanent du Plasma est réalisée par l'autorité compétente nationale de cet État membre.

1.2. Vaccins

Pour les vaccins à usage humain et par dérogation aux dispositions du module 3 portant sur «les substances actives», les exigences suivantes s'appliquent lorsqu'elles sont fondées sur l'utilisation d'un système de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant.

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin autre que le vaccin dirigé contre la grippe doit comporter un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour tout antigène vaccinant qui est une substance active de ce vaccin.

a) Principes

Aux fins de la présente annexe:

- On entend par Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant une partie autonome du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin, qui contient toute l'information pertinente de nature biologique, pharmaceutique et chimique concernant chacune des substances actives composant ce médicament. La partie autonome peut être commune à un ou plusieurs vaccins monovalents et/ou combinés présenté(s) par le même demandeur ou titulaire d'autorisation de mise sur le marché.
- Un vaccin peut contenir un ou plusieurs antigènes vaccinaux distincts. Il y a autant de substances actives que d'antigènes vaccinaux présents dans un vaccin.
- Un vaccin combiné contient au moins deux antigènes vaccinaux distincts, destinés à prévenir une ou plusieurs maladies infectieuses.
- Un vaccin monovalent est un vaccin qui contient un antigène vaccinant destiné à prévenir une seule maladie infectieuse.

b) Contenu

Le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant contient les informations suivantes extraites de la partie pertinente (Substance active) du module 3 concernant les «données de qualité» définies dans la partie I de la présente annexe:

Substance active

1. Information générale, concernant notamment le respect de la ou des monographies pertinentes de la Pharmacopée européenne.
2. Information sur la fabrication de la substance active: cette rubrique doit couvrir le procédé de fabrication, l'information sur les matières de départ et premières, les mesures spécifiques sur les EST et les agents adventices, l'évaluation de sécurité et les installations et les équipements.

⁽¹⁾ JO L 55 du 13.3.1995, p. 15.

⁽²⁾ JO L 214 du 24.8.1993, p. 1.

3. Caractérisation de la substance active
4. Contrôle de qualité de la substance active
5. Normes ou substances de référence
6. Système de fermeture du conditionnement de la substance active
7. Stabilité de la substance active.

c) **Évaluation et certification**

- Pour les vaccins nouveaux, le demandeur soumet à l'autorité compétente un dossier de demande de mise sur le marché complet comprenant tous les Dossiers Permanents de l'Antigène Vaccinant correspondant à chaque antigène vaccinant composant le vaccin nouveau lorsqu'il n'existe pas déjà de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. L'Agence procède à une évaluation technique et scientifique de chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité à la législation européenne pour chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Ce certificat s'applique dans toute la Communauté.
- Les dispositions du premier tiret s'appliquent aussi à tout vaccin qui consiste en une association nouvelle d'antigènes vaccinaux, indépendamment du fait qu'un ou plusieurs de ces antigènes vaccinaux entrent ou non dans la composition de vaccins déjà autorisés dans la Communauté.
- Les changements dans le contenu d'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour un vaccin autorisé dans la Communauté font l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence conformément à la procédure établie dans le règlement (CE) n° 1085/2003 de la Commission. En cas d'évaluation positive, l'Agence délivre un certificat de conformité à la législation communautaire pour le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Le certificat délivré s'applique dans toute la Communauté.
- Par dérogation aux dispositions des premier, second et troisième tirets du présent point (évaluation et certification), lorsqu'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant correspond uniquement à un vaccin qui fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché qui n'a pas été/ne sera pas délivrée conformément à une procédure communautaire et, à condition que le vaccin autorisé comporte des antigènes vaccinaux qui n'ont pas été évalués par le biais d'une procédure communautaire, l'évaluation scientifique et technique du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant précité et de ses modifications ultérieures est alors réalisée par l'autorité compétente nationale qui a accordé l'autorisation de mise sur le marché.
- Dans un deuxième temps par rapport aux dispositions des premier, deuxième et troisième tirets, l'autorité compétente qui accordera ou a accordé l'autorisation de mise sur le marché prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant sur le(s) médicament(s) concerné(s).

2. **RADIOPHARMACEUTIQUES ET PRÉCURSEURS**

2.1. **Radiopharmaceutiques**

Aux fins du présent chapitre, les demandes fondées sur l'article 6, paragraphe 2 et sur l'article 9 fournissent un dossier complet où figurent les détails spécifiques suivants:

Module 3

- a) Dans le contexte d'une trousse pour le marquage au moyen d'un radionucléide après livraison par le fabricant, la substance active est considérée comme la substance de la formulation qui est destinée à porter ou lier le radionucléide. La description de la méthode de fabrication de la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique comprend les détails de la fabrication de la trousse et des détails de la transformation finale recommandée pour produire le médicament radioactif. Les spécifications nécessaires du radionucléide sont décrites conformément, le cas échéant, à la monographie générale ou aux monographies spécifiques de la Pharmacopée européenne. En outre, tous les composés nécessaires pour le marquage au moyen d'un radionucléide sont décrits. La structure de la substance active est aussi décrite.

Pour les radionucléides, les réactions nucléaires dès leur formation sont discutées.

Dans un générateur, les radionucléides pères et fils sont considérés comme des substances actives.

- b) Les détails de la nature du radionucléide, de l'isotope, les impuretés probables, l'entraîneur, l'activité totale et l'activité spécifique doivent être indiqués.
- c) Les matières premières comprennent le matières constituant la cible d'irradiation.
- d) Les considérations sur la pureté chimique/radiochimique et leurs relations à la biodistribution sont indiquées.
- e) La pureté radionucléique et radiochimique et l'activité spécifique sont précisées.
- f) Pour les générateurs, les renseignements concernant les essais pour les radionucléides père et fils sont exigés. Pour les éluats de générateurs, les essais sur les radionucléides père et sur les autres composants du générateur sont fournis.
- g) La teneur en substances actives doit s'exprimer obligatoirement en terme de masse et s'applique seulement aux médicaments radiopharmaceutiques. Pour les radionucléides, l'activité est exprimée en becquerels à une date donnée et, si nécessaire, à une heure donnée avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué.
- h) Pour la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique, les spécifications du produit fini comprennent des essais pour vérifier la qualité du radiomarquage. Des contrôles appropriés de la pureté radiochimique et radionucléidique du composé radiomarqué sont inclus. Tous les composés nécessaires pour le radiomarquage sont identifiés et testés.
- i) La stabilité doit être établie pour les générateurs de radionucléides, la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique et les produits marqués. En cas de présentations en flacons multidoses la stabilité au cours de leur utilisation doit être documentée.

Module 4

Il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation. Pour le diagnostic, il s'agit d'une conséquence de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques; en thérapie, il s'agit de l'effet recherché. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments radiopharmaceutiques doit donc tenir compte des exigences pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des organes et tissus aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et reconnu au plan international pour une voie d'administration donnée.

Module 5

Les résultats des essais cliniques sont fournis lorsqu'ils sont applicables et justifiés dans les résumés détaillés cliniques.

2.2. Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage

Dans le cas spécifique d'un précurseur radiopharmaceutique destiné uniquement à des fins de radiomarquage, l'objectif primaire consiste à présenter l'information qui traiterait des conséquences possibles d'une faible efficacité de radiomarquage ou une dissociation de la substance radiomarquée, à savoir des questions ayant trait aux effets produits chez le patient par un radionucléide libre. En outre, il est également nécessaire de présenter les informations pertinentes ayant trait aux risques professionnels, à savoir l'exposition du personnel hospitalier et de l'environnement aux radiations.

En particulier, l'information suivante, lorsqu'elle s'applique, est fournie:

Module 3

Les dispositions du module 3 s'appliquent à l'enregistrement de précurseurs radiopharmaceutiques définis plus haut (points a) à i)), le cas échéant.

Module 4

Concernant la toxicité par administration unique et par administration répétée, les résultats des études réalisées conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire établies par les directives 87/18/CEE et 88/320/CEE du Conseil sont fournies, sauf lorsque le fait de ne pas les fournir est justifié.

Les études de mutagénicité sur le radionucléide ne sont pas considérées comme nécessaires dans ce cas particulier.

L'information relative à la toxicité chimique du nucléide «froid» et sa biodistribution est présentée.

Module 5

Les informations cliniques dégagées des études cliniques sur le précurseur lui-même ne sont pas considérées comme pertinentes dans le cas spécifique d'un précurseur radiopharmaceutique destiné uniquement à des fins de radiomarquage.

Toutefois, les informations démontrant l'utilité clinique du précurseur radiopharmaceutique lorsqu'il est attaché aux molécules porteuses pertinentes sont présentées.

3. MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES

La présente section définit les dispositions spécifiques concernant l'application des modules 3 et 4 aux médicaments homéopathiques définis à l'article 1^{er}, paragraphe 5.

Module 3

Les dispositions du module 3 s'appliquent aux documents soumis conformément à l'article 15 pour l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques visés à l'article 14, paragraphe 1 et aux documents pour l'autorisation des médicaments homéopathiques visés à l'article 16, paragraphe 1 avec les modifications suivantes.

a) Terminologie

Le nom latin de la souche homéopathique décrite dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit correspondre au titre latin de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'une pharmacopée officielle d'un État membre. Le cas échéant, le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque État membre sont à fournir.

b) Contrôle des matières de départ

Les renseignements et les documents concernant les matières de départ, c'est-à-dire toutes les matières utilisées y compris les matières premières et les matières intermédiaires jusqu'à la dilution finale qui doit être incorporée dans le produit fini, accompagnant la demande sont complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières de départ et à toutes les matières premières ainsi qu'aux étapes intermédiaires du processus de fabrication jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit fini. Si possible, un dosage est requis si des composants toxiques sont présents et si la qualité ne peut être contrôlée sur la dilution finale à incorporer en raison du degré élevé de dilution. Chaque étape du processus de fabrication depuis les matières de départ jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le médicament fini doit être décrite de façon complète.

Dans le cas où des dilutions interviennent, ces étapes de dilution doivent être réalisées conformément aux méthodes de fabrication homéopathiques décrites dans la monographie de la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans une pharmacopée officielle d'un État membre.

c) Essais de contrôle sur le produit fini

Les exigences générales de qualité doivent s'appliquer aux produits finis homéopathiques, toute exception devant être dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants présentant un risque toxique, devront être réalisés. S'il peut être justifié qu'une identification et/ou un dosage de tous les composants présentant un risque toxique ne sont pas possibles, par exemple en raison de leur dilution dans le produit fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

d) Essais de stabilité

La stabilité du produit fini doit être démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions/triturations obtenues à partir de ces souches. Si aucune identification ou aucun dosage de la substance active n'est possible en raison du degré de dilution, les données de stabilité de la forme pharmaceutique peuvent être prises en compte.

Module 4

Les dispositions du module 4 s'appliquent à l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques visés à l'article 14, paragraphe 1, avec les spécifications suivantes.

Toute information manquante doit être justifiée et il y a lieu de justifier, par exemple, pourquoi la démonstration d'un niveau acceptable de sécurité peut être soutenue même en l'absence de certaines études.

4. MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

Les demandes concernant des médicaments à base de plantes présentent un dossier complet dans lequel sont inclus les renseignements spécifiques suivants.

Module 3

Les dispositions du module 3, notamment le respect d'une ou de plusieurs monographies de la Pharmacopée européenne, s'appliquent à l'autorisation de médicaments à base de plantes. L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande est pris en compte.

Les aspects spécifiques aux médicaments à base de plantes suivants sont à examiner:

(1) Substances végétales et préparations à base de plantes

Aux fins de la présente annexe, les termes «substances végétales et préparations à base de plante» sont considérées comme équivalents aux termes «drogues végétales et préparations à base de drogues végétales» définis dans la Pharmacopée européenne.

Pour ce qui concerne la nomenclature de la substance végétale, la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (lorsqu'il s'applique), les parties des plantes, la définition de la préparation à base de plantes, les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

Pour ce qui concerne la nomenclature de la préparation à base de plantes, la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (lorsqu'il s'applique), les parties des plantes, la définition de la préparation à base de plantes, le ratio substance à base de plantes/préparation à base de plante, le(s) solvant(s) d'extraction, les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

Pour documenter la section de la structure pour la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes lorsqu'elle s'applique, la forme physique, la description des composants ayant une activité thérapeutique connue ou des marqueurs (formule moléculaire, masse moléculaire relative, formule structurelle, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire, et la masse moléculaire relative) ainsi que les autres constituants sont à fournir.

Pour documenter la section sur le fabricant de la substance végétale, le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fournisseur, y compris des contractants, et chaque site ou installation proposés pour intervenir dans la production/collecte et des essais de la préparation à base de plantes sont indiqués, le cas échéant.

Pour documenter la section sur le fabricant de la préparation à base de plantes, le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris des contractants et, chaque site de fabrication proposé ou installation concernée dans la fabrication et les essais de la préparation à base de plante, sont à fournir, le cas échéant.

Concernant la description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé pour la substance végétale, des informations pour décrire de façon adéquate la production de plantes et la collecte de plantes, y compris l'origine géographique de la plante médicinale et les conditions de culture, de récolte, de séchage et de stockage sont à fournir.

Concernant la description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé pour la préparation à base de plantes, des informations pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication de la préparation à base de plantes, y compris la description du traitement, des solvants et des réactifs, les étapes de purification et la normalisation sont à fournir.

Concernant le développement du procédé de fabrication, un bref résumé décrivant le développement de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes lorsqu'il s'applique est à fournir, en prenant en considération la voie d'administration et l'utilisation proposées. Les résultats comparant la composition phytochimique de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas fournie dans les données bibliographiques et la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes selon le cas contenues comme substances actives dans le médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande sont à discuter, le cas échéant.

Concernant la description de la structure et d'autres caractéristiques de la substance végétale, des informations sur la caractérisation botanique, macroscopique, microscopique, phytochimique, et l'activité biologique si nécessaire sont à fournir.

Concernant la description de la structure et d'autres caractéristiques de la préparation à base de plantes, des informations sur la caractérisation phytochimique et physicochimique, et l'activité biologique si nécessaire, sont à fournir.

Les spécifications de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas sont à fournir.

Les procédures analytiques utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas sont à fournir.

Concernant la validation des procédures analytiques, une information de la validation analytique, y compris des données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Concernant les analyses de lots, une description des lots et des résultats des analyses de lots pour la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes selon le cas, y compris des analyses de substances inscrites à la Pharmacopée est à fournir.

Une justification des spécifications de la substance végétale et de la préparation à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Une information des normes de référence ou des matières de référence utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Lorsque la substance végétale ou la préparation à base de plantes fait l'objet d'une monographie, le demandeur peut demander un certificat de conformité qui a été accordé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

(2) Médicaments à base de plantes

Concernant le développement de la formulation, il y a lieu de fournir un bref résumé décrivant le développement du médicament à base de plantes, en prenant en considération la voie d'administration et l'utilisation proposées. Les résultats comparant la composition phytochimique des produits utilisés, fournie dans les données bibliographiques et le médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande sont à discuter, le cas échéant.

5. MÉDICAMENTS ORPHELINS

- Dans le cas d'un médicament orphelin au sens du règlement (CE) n° 141/2000 les dispositions générales de la partie II.6 (circonstances exceptionnelles) peuvent s'appliquer. Le demandeur justifie alors dans les résumés non-cliniques et cliniques les raisons pour lesquelles il n'est pas possible de fournir l'information complète et il fournit une justification du bilan risque/bénéfice pour le médicament orphelin concerné.
- Quand un demandeur d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament orphelin invoque les dispositions de l'article 10, paragraphe 1, point a), point ii) et de la partie II, point 1 de la présente annexe (usage médical bien établi), l'utilisation systématique et documentée de la substance concernée peut se référer — à titre dérogatoire — à l'utilisation de cette substance conformément aux dispositions de l'article 5 de la présente directive.

PARTIE IV

MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

Les médicaments de thérapie innovante se fondent sur des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées et qui sont utilisées comme substances actives ou parties de substances actives.

Pour ces médicaments, la présentation du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché satisfait aux exigences de format décrites dans la partie I de la présente annexe.

Les modules 1 à 5 s'appliquent. Pour la dissémination volontaire dans l'environnement des organismes génétiquement modifiés (OGM), une attention particulière est accordée à la persistance de ces organismes génétiquement modifiés chez l'hôte receveur et à la réplication et/ou à la modification éventuelles des OGM. L'information concernant le risque pour l'environnement devrait figurer dans l'annexe du module 1.

1. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE GÉNIQUE (HUMAINS ET XÉNOGÉNIQUES)

Aux fins de la présente annexe, on entend par médicament de thérapie génique tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert, *in vivo* ou *ex vivo*, d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique (à savoir un morceau d'acide nucléique), vers des cellules humaines/ animales et son expression consécutive *in vivo*. Le transfert de gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé vecteur, qui peut être d'origine virale ou non-virale. Ce vecteur peut aussi être inclus dans une cellule humaine ou animale.

1.1. Diversité des médicaments de thérapie génique**a) Médicaments de thérapie génique utilisant des cellules allogéniques ou xénogéniques**

Le vecteur est prêt à l'emploi et stocké, avant son transfert, dans des cellules-hôtes.

Les cellules ont été obtenues, au préalable, et peuvent être manipulées pour obtenir une banque de cellules (banque de collection ou banque établie à partir de cellules primaires) avec une viabilité limitée.

Les cellules génétiquement modifiées par le vecteur constituent une substance active.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini. Par essence, un tel médicament est destiné à être administré à un certain nombre de patients.

b) Médicaments de thérapie génique utilisant des cellules humaines autologues

La substance active est un lot de vecteur prêt à l'emploi, stocké avant son transfert dans les cellules autologues.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini.

Ces produits sont préparés à partir de cellules obtenues chez un patient donné. Les cellules sont ensuite génétiquement modifiées en utilisant un vecteur prêt à l'emploi contenant les gènes d'intérêt qui a été préparé à l'avance et qui constitue la substance active. La préparation est ré-injectée au patient et est, par définition, destinée à un seul patient. L'ensemble du procédé de fabrication, depuis la collecte des cellules chez le patient jusqu'à la ré-injection chez ce patient, est considéré comme constituant une seule intervention.

c) Administration de vecteurs prêts à l'emploi contenant du matériel génétique (prophylactique, diagnostique ou thérapeutique)

La substance active est un lot de vecteur prêt à l'emploi.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini. Ce type de médicament est destiné à être administré à plusieurs patients.

Le transfert de matériel génétique peut être réalisé par injection directe du vecteur prêt à l'emploi aux receveurs.

1.2. Exigences spécifiques concernant le module 3

Les médicaments de thérapie génique consistent en:

- l'acide nucléique nu,
- l'acide nucléique complexé ou des vecteurs non-viraux,
- des vecteurs viraux,
- des cellules génétiquement modifiées.

Comme pour tout autre médicament, on peut identifier les trois principaux éléments du procédé de fabrication, à savoir:

- matières de départ: matières à partir desquelles la substance active est fabriquée tel qu'un gène d'intérêt, des plasmides d'expression, des banques de cellules, et des stocks de virus ou de vecteurs non-viraux;
- substance active: vecteur recombinant, virus, plasmides nus ou complexés, cellules produisant des virus, cellules génétiquement modifiées *in vitro*;
- produit fini: substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'utilisation médicale souhaitée. Selon le type de médicament de thérapie génique, le mode d'administration et les conditions d'utilisation peuvent nécessiter un traitement *ex vivo* des cellules du patient (voir 1.1.b).

Une attention particulière est accordée aux points suivants:

- a) Des informations sont fournies concernant les caractéristiques pertinentes du médicament de thérapie génique y compris son expression dans la population cellulaire visée. Des informations concernant l'origine, la construction, la caractérisation et la vérification de la séquence codante du gène y compris son intégrité et sa stabilité sont fournies. En plus du gène d'intérêt, la séquence complète des autres gènes, les éléments régulateurs et la construction principale du vecteur sont fournis.
- b) Des informations concernant la caractérisation du vecteur utilisé pour transférer et administrer le gène sont fournies. Celles-ci doivent inclure sa caractérisation physico-chimique et /ou sa caractérisation biologique/immunologique.

Pour les médicaments qui utilisent un micro-organisme comme des bactéries ou des virus pour faciliter le transfert des gènes (transfert biologique des gènes, des données sur la pathogénèse de la souche parentale et sur son tropisme pour des types de tissus et cellules spécifiques ainsi que la dépendance de l'interaction sur le cycle cellulaire sont fournies.

Pour les médicaments qui utilisent des moyens non biologiques pour faciliter le transfert des gènes, les propriétés physicochimiques des constituants individuellement et en association sont indiquées.

- c) Les principes d'établissement des banques de cellules des lots de semences ainsi que leur caractérisation s'appliquent aux médicaments utilisant un transfert de gènes le cas échéant.
- d) L'origine des cellules accueillant le vecteur recombinant est indiquée.

Les caractéristiques de l'origine humaine, comme l'âge, le sexe, les résultats des essais microbiologiques et viraux, les critères d'exclusion et le pays d'origine sont documentées.

Pour les cellules d'origine animale, une information détaillée relative aux points suivants est fournie:

- origine des animaux,
- élevage et soins des animaux,
- animaux transgéniques (obtention, caractérisation des cellules transgéniques, nature du gène inséré),
- mesures pour prévenir et suivre les infections chez les animaux sources/donneurs,
- dépistage d'agents infectieux,
- locaux,
- contrôle des matières de départ et des matières premières.

La description des modalités de prélèvement des cellules, notamment le lieu, le type de tissu, le mode opératoire, le transport, le stockage et la traçabilité, ainsi que les contrôles effectués au cours de la collecte sont documentés.

- e) L'évaluation de la sécurité virale et la traçabilité des produits, depuis le donneur jusqu'au produit fini, sont une composante essentielle de la documentation à fournir. Par exemple, la présence de virus aptes à la réplication dans des stocks de vecteurs viraux inaptes à la réplication doit être exclue.

2. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE (HUMAINS ET XÉNOGÉNIQUES)

Aux fins de la présente annexe, on entend par médicaments de thérapie cellulaire somatique les cellules vivantes somatiques autologues (émanant du patient lui-même), allogéniques (provenant d'un autre être humain) ou xénogéniques (provenant d'animaux) utilisées chez l'homme, dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques. Cette manipulation inclut l'expansion ou l'activation de populations cellulaires autologues *ex vivo* (par exemple l'immunothérapie adoptive), l'utilisation de cellules allogéniques et xénogéniques associées à des dispositifs médicaux utilisés *ex vivo* ou *in vivo* (micro-capsules, matrices complexes, biodégradables ou non).

Exigences spécifiques pour les médicaments de thérapie cellulaire concernant le module 3

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique consistent en des:

- cellules manipulées afin de modifier leurs propriétés immunologiques, métaboliques ou d'autres propriétés fonctionnelles du point de vue qualitatif ou quantitatif;
- cellules triées, sélectionnées et manipulées qui subissent ultérieurement un procédé de préparation pour obtenir le produit fini;
- cellules manipulées et associées à des constituants non cellulaires (par exemple, des matrices biologiques ou inertes, ou des dispositifs médicaux) et exerçant l'action principale revendiquée pour le produit fini;
- dérivés de cellules autologues exprimés *in vitro*, dans des conditions de culture spécifiques,
- cellules, génétiquement modifiées ou manipulées par une autre façon, pour exprimer des propriétés fonctionnelles homologues ou non homologues antérieurement inexprimées.

L'ensemble du procédé de fabrication, depuis la collecte des cellules chez le patient (situation autologue) jusqu'à la ré-injection chez ce patient, est considéré comme constituant une seule intervention.

Comme pour tout autre médicament, on peut identifier les trois éléments du procédé de fabrication:

- matières de départ: matières à partir desquelles la substance active est fabriquée, c'est-à-dire des organes, des tissus, des liquides biologiques ou des cellules;
- substance active: cellules manipulées, lysats de cellules, cellules proliférantes et cellules utilisées en association avec des matrices inertes et des dispositifs médicaux;
- produits finis: substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'utilisation médicale souhaitée.

a) Informations générales sur la ou les substances actives

Les substances actives des médicaments de thérapie cellulaire consistent en des cellules qui, à la suite d'un traitement *in vitro*, présentent des propriétés prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques différentes des propriétés biologiques et physiologiques d'origine.

La présente section décrit le type de cellules et de cultures concernées. Les tissus, organes ou liquides biologiques dont les cellules sont dérivées ainsi que la nature autologue, allogénique ou xénogénique du don et son origine géographique sont documentés. La collecte des cellules, leur échantillonnage et leur stockage avant manipulation sont exposés en détail. Pour les cellules allogéniques, une attention particulière est accordée à la toute première étape du procédé, qui couvre la sélection des donneurs. Le type de manipulation réalisée et la fonction physiologique des cellules qui sont utilisées comme substances actives sont indiquées.

b) Information relative aux matières de départ de la ou des substances actives

1. Cellules somatiques humaines

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique humains sont produits à partir d'un nombre défini (pool) de cellules viables qui sont dérivées d'un procédé de fabrication débutant, soit au niveau des organes ou tissus prélevés chez un être humain, soit au niveau d'un système de banque cellulaire bien défini où le pool de cellules est constitué de lignées cellulaires continues. Aux fins du présent chapitre, on entend par substance active le pool de semences de cellules humaines et, par produit fini le pool de semences de cellules humaines formulées pour l'utilisation médicale revendiquée.

Les matières de départ et chaque étape du procédé de fabrication sont documentées de façon détaillée, notamment les aspects liés à la sécurité virale.

(1) Organes, tissus, liquides biologiques et cellules d'origine humaine

Les caractéristiques de l'origine humaine comme l'âge, le sexe, le statut microbiologique, les critères d'exclusion et le pays d'origine sont documentées.

La description des modalités de prélèvement, notamment le lieu, le type de prélèvement, le mode opératoire, la mise en pool, le transport, le stockage et la traçabilité ainsi que les contrôles réalisés sur le prélèvement, est documentée.

(2) Systèmes de banque cellulaire

Les exigences pertinentes décrites dans la partie I s'appliquent à la préparation et au contrôle de la qualité des systèmes de banque cellulaire. Cela peut concerner essentiellement les cellules allogéniques ou xénogéniques.

(3) Matières ancillaires ou dispositifs médicaux ancillaires

Des informations sur l'utilisation de toutes les matières premières (par exemple, cytokines, facteurs de croissance, milieux de culture) ou d'éventuels produits ancillaires et dispositifs médicaux tels que dispositifs de triage des cellules, polymères biocompatibles, matrices, fibres, billes, en termes de biocompatibilité, de fonctionnalité et au regard du risque d'agents infectieux, doivent être fournies.

2. Cellules somatiques animales (xénogéniques)

Des informations détaillées relatives aux points suivants sont fournies:

- origine des animaux,
- élevage et soins des animaux,
- animaux génétiquement modifiés (obtention, caractérisation des cellules transgéniques, nature du gène inséré ou excisé),
- mesures pour prévenir et surveiller les infections chez les animaux sources/donneurs,
- dépistage d'agents infectieux, notamment de micro-organismes transmis verticalement (y compris rétrovirus endogènes),
- locaux,
- systèmes de banque cellulaire,
- contrôle des matières de départ et des matières premières.

a) Informations sur le procédé de fabrication de la ou des substances actives et du produit fini

Les différentes étapes du procédé de fabrication, telles que la dissociation organes/tissus, la sélection de la population cellulaire d'intérêt, la culture de cellules *in vitro*, la transformation des cellules par des agents physicochimiques ou par transfert de gènes, sont documentées.

b) Caractérisation de la ou des substances actives

Toutes les informations pertinentes portant sur la caractérisation de la population de cellules d'intérêt, en termes d'identité (espèce d'origine, profil cytogénétique, analyse morphologique), de pureté (agents microbiens adventices et contaminants cellulaires), d'activité (activité biologique définie) et de conformité des études chromosomiques et des essais (de tumorigénicité pour l'utilisation médicale revendiquée, sont fournies.

c) Développement pharmaceutique du produit fini

En plus du mode d'administration utilisé (perfusion intraveineuse, injection *in situ*, chirurgie de transplantation), des informations sont également fournies sur l'utilisation de dispositifs médicaux ancillaires éventuels (matrice, polymère biocompatible, fibres, billes) en terme de biocompatibilité et de durabilité.

d) Traçabilité

Un logigramme détaillé garantissant la traçabilité des produits depuis le donneur jusqu'au produit fini est fourni.

3. EXIGENCES SPÉCIFIQUES POUR LES MÉDICAMENTS (HUMAINS ET XÉNOGÉNIQUES) DE THÉRAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE ET DE THÉRAPIE GÉNIQUE CONCERNANT LES MODULES 4 ET 5

3.1. **Module 4**

Pour les médicaments de thérapie génique et cellulaire somatique, il est admis que les exigences classiques définies dans le module 4 pour les essais non-cliniques de médicaments peuvent ne pas être toujours appropriées en raison de propriétés biologiques et structurelles spécifiques et diverses liées aux produits en question, y compris un niveau élevé de spécificité d'espèce, de spécificité de sujet, de barrières immunologiques et de différences dans les réponses pléiotropes.

La logique sous-tendant le développement non-clinique et les critères utilisés pour choisir les espèces et modèles pertinents sont correctement illustrés dans le module 2.

Il peut être nécessaire d'identifier ou de mettre au point de nouveaux modèles animaux pour contribuer à l'extrapolation de résultats spécifiques portant sur les critères indicatifs de la fonctionnalité et de la toxicité à l'activité *in vivo* des produits chez l'Homme. La justification scientifique de l'utilisation de ces modèles animaux de maladie pour étayer la sécurité et la preuve du concept pour l'efficacité est fournie.

3.2. **Module 5**

L'efficacité de ces médicaments doit être démontrée de la façon décrite dans le module 5. Pour certains produits et pour certaines indications thérapeutiques, néanmoins, il peut ne pas être possible de procéder à des essais cliniques traditionnels. Toute déviation des lignes directrices existantes est justifiée dans le module 2.

Le développement clinique de médicaments de thérapie cellulaire possède quelques caractéristiques particulières tenant à la nature complexe et à la durée de vie limitée des substances actives. Il exige des études supplémentaires en raison des questions liées à la viabilité, à la prolifération, à la migration et à la différenciation des cellules (thérapie cellulaire somatique), en raison des situations cliniques particulières d'utilisation de ces produits ou en raison du mode d'action spécifique lié à l'expression génétique (thérapie génique somatique).

Les risques spéciaux associés à ces produits du fait d'une contamination potentielle par des agents infectieux doivent être abordés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments de thérapie innovante. Il convient d'insister plus particulièrement sur les stades précoces de développement, notamment le choix des donneurs dans le cas de médicaments de thérapie cellulaire, et sur la stratégie thérapeutique dans son ensemble, notamment la manipulation et l'administration correcte du produit.

En outre, le module 5 de la demande doit contenir, le cas échéant, des données sur les mesures de surveillance et de contrôle de fonctionnalité et de développement des cellules vivantes chez le receveur, ainsi que les mesures de prévention de transmission d'agents infectieux et de réduction de tout risque potentiel pour la santé publique.

3.2.1. Études de pharmacologie humaine et d'efficacité

Les études de pharmacologie humaine doivent fournir des informations sur le mode d'action attendu, sur l'efficacité attendue sur la base des critères de jugement primaires et secondaires justifiés, sur la biodistribution, sur la dose adéquate, sur le rythme d'administration et les modes d'administration ou sur les modalités d'utilisation envisagées pour les études d'efficacité.

Les études pharmacocinétiques classiques peuvent ne pas être pertinentes pour certains produits de thérapie innovante. Des études chez des volontaires sains ne sont pas toujours faisables et la recherche de dose et des paramètres cinétiques sont généralement difficiles à établir dans les essais cliniques. Il est néanmoins nécessaire d'étudier la distribution et le comportement *in vivo* du produit y compris la prolifération des cellules et la fonctionnalité à long terme ainsi que la quantité, la distribution du produit génique et la durée de l'expression génique souhaitée. Des essais appropriés sont utilisés et, au besoin, mis au point pour tracer dans le corps humain les produits cellulaires ou de cellule exprimant le gène d'intérêt et pour surveiller la fonctionnalité des cellules qui ont été administrées ou transfectées.

L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament de thérapie innovante doit inclure la description et l'évaluation précise de la stratégie thérapeutique dans son ensemble, y compris les modes d'administration particuliers, (comme la transfection de cellules *ex vivo*, la manipulation *in vitro*, l'utilisation de techniques interventionnelles), et l'essai des traitements associés éventuels (y compris le traitement immunosuppresseur antiviral, cytotoxique).

L'ensemble de la procédure doit être testé dans des essais cliniques et décrites dans l'information sur le produit.

3.2.2. Sécurité

Les questions de sécurité résultant de la réaction immunitaire aux médicaments ou aux protéines exprimées, le rejet immunitaire, l'immunosuppression et la défaillance des mécanismes d'immuno-isolation sont pris en considération.

Certains médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique (par exemple de thérapie cellulaire xénogénique et certains médicaments de thérapie génique) peuvent contenir des particules et/ou des agents infectieux aptes à la réplication. Il peut être nécessaire de surveiller chez le patient le développement d'éventuelles infections et/ou leurs séquelles pathologiques au cours des phases pré- et post- autorisation. Cette surveillance doit éventuellement être étendue aux personnes en contact étroit avec le patient, y compris le personnel soignant.

Le risque de contamination par des agents potentiellement transmissibles, ne saurait être totalement éliminé dans l'utilisation de certains médicaments de thérapie cellulaire somatique et certains médicaments de thérapie génique. Le risque peut, néanmoins être minimisé, par des mesures appropriées décrites dans le module 3.

Les mesures incluses dans le procédé de production doivent être complétées par des méthodes de dosages, des processus de contrôle de la qualité et des méthodes de surveillance appropriées qui doivent être décrites dans le module 5.

L'utilisation de certains médicaments de thérapie cellulaire somatique avancée doit éventuellement se limiter, de façon temporaire ou permanente, aux établissements qui ont une expertise documentée et des installations permettant d'assurer un suivi correct des patients. Une démarche comparable peut être pertinente pour certains médicaments de thérapie génique qui sont associés à un risque potentiel d'agents infectieux aptes à la réplication.

Les aspects de surveillance à long terme concernant le développement de complications tardives sont également pris en considération et traités dans le dossier, le cas échéant.

Le cas échéant, le demandeur doit soumettre un plan détaillé de gestion des risques couvrant les données cliniques et biologiques du patient, les données épidémiologiques émergentes et, le cas échéant, des données obtenues sur des échantillons de tissus provenant du donneur et du receveur conservés en échantillothèque. Un tel système est nécessaire pour garantir la traçabilité du médicament et une réaction rapide en cas d'apparition inexplicable d'événements indésirables.

4. DÉCLARATION SPÉCIFIQUE CONCERNANT LES MÉDICAMENTS DE XÉNOTRANSPLANTATION

Aux fins de la présente annexe, on entend par xénotransplantation toute procédure qui implique la transplantation, l'implantation, ou la perfusion chez un receveur humain soit de tissus ou d'organes vivants prélevés chez des animaux soit des liquides biologiques, des cellules, des tissus ou des organes humains qui ont subi un contact *ex vivo* avec des cellules, tissus ou organes animaux.

Une attention particulière est accordée aux matières de départ.

À cet égard, des informations détaillées relatives aux points suivants sont fournies conformément à des lignes directrices spécifiques:

- origine des animaux,
 - élevage et soins des animaux,
 - animaux génétiquement modifiés (obtention, caractérisation de cellules transgéniques, nature du gène inséré ou excisé),
 - mesures pour prévenir et suivre les infections chez les animaux sources/donneurs,
 - dépistage d'agents infectieux,
 - locaux,
 - contrôle des matières de départ et des matières premières,
 - traçabilité.»
-