Université de Strasbourg

FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

CADRE REGLEMENTAIRE DE LA DEUXIEME AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE, ET INTERET POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Présenté par :

Ahmed-Burak AYDOGMUS

Soutenu le 10 mars 2023 devant le jury constitué de

M. Jean-Yves PABST, Président du jury

M. Christophe LECLERC, Directeur de thèse

M. Francis MEGERLIN, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg

Septembre 2022

Doyen : Jean-Pierre GIES

Directrices adjointes : Esther KELLENBERGER (enseignement)
Emilie SICK (enseignement)
Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)

Directeur adjoint étudiant : Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingéniérie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie

Faculté de pharmacie
Université de Strasbourg

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

GRAND-EST

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail de recherche.

A mon jury de thèse,

Jean-Yves Pabst, Professeur à l'Université de Strasbourg, qui a accepté de présider mon jury de thèse. Merci d'être là malgré toutes les contraintes de temps et de santé auxquelles vous êtes soumis. Il y a environ six ans, je venais d'intégrer la faculté de Pharmacie après une passerelle et, déjà alors, j'appréciais vos cours, votre gentillesse et votre calme. Je n'oublie pas votre écoute et votre volonté de toujours nous fournir des cours de qualité, intéressants et utiles. Vous ne m'avez rien refusé, pas même une lettre de recommandation pour une bourse. Merci pour cet honneur.

Francis Megerlin, Professeur à l'Université de Strasbourg, qui a accepté de faire partie de mon jury. J'ai toujours attendu avec impatience vos cours. J'ai réellement pris plaisir à y assister. J'ai beaucoup apprécié vos cours de market access, de droit (l'histoire de l'arrêt Cassis de Dijon a clairement façonné la vision que j'ai de l'UE), et surtout votre façon de toujours nous pousser à anticiper le futur, à penser différemment. Vous avez aussi été là lors de mes moments de doutes, de questionnements. Merci d'avoir répondu présent lorsque j'en avais besoin. Nos petites discussions à la Kfet me manqueront. Merci de votre soutien.

Christophe Leclerc, Pharmacien industriel, qui a accepté d'être mon directeur de thèse. Christophe, tu m'as accompagné lors de mes premiers pas dans l'industrie. J'ai énormément appris avec toi. Tes connaissances dans l'industrie pharmaceutique sont impressionnantes. Les choses que j'ai apprises avec toi mais surtout la *vision* du médicament et de l'industrie que j'ai acquis me seront utile toute ma vie. Merci d'être là.

A mes collègues,

Marianne, **Sophie**, **Cécile**, **Vincent**, **Jean**, **Hélène**, **Badreddine**, **Türker**, **Mowei**, **Benoit**, **Celine, Marie-Monique**, **Roselyne**, **Visda**, et tant de personnes que j'oublie certainement, avec qui j'ai travaillé, avec qui j'ai discuté, pris un café (et/ou café-zoom), appris, passé de bon moment et qui m'ont tant apporté. Merci.

A mes amis,

Mehmet Ali Kiraz, qui a *toujours* été là. J'aime penser que tu as été le premier Turc que j'ai connu à Strasbourg. Je me souviens encore de notre rencontre devant la faculté de Droit puis la suite de notre discussion à la BU U2U3. J'ai envie de citer les moments où tu étais là, mais je crois qu'il m'est plus

difficile de citer les moments où tu ne l'étais pas. Nous avons vécu beaucoup d'aventures mais ta sincérité a toujours été la chose que j'admire le plus chez toi. Je remercie Dieu chaque jour de m'avoir offert un « Dost » tel que toi. Merci pour tout.

Merci à **Laure, Laura, Angele, Anastasiia, Mary, Thaïs, Julien** que j'ai eu la chance de connaître chez Sanofi. Je suis vraiment heureux de vous avoir rencontré. Vous avez été mon rayon de soleil durant cette année.

Merci à **Omar**, **Bilal**, **Jonas**, **Ibrahim Abi**. Nos halakas m'ont tant apporté et ils continueront je l'espère encore longtemps.

Merci à **Rûken**, **Sare**, **Melike**, **Sumeyra**, **Ebrar**, et tant d'autres personnes qui ont fait de mon séjour à Istanbul, là où j'ai écrit cette thèse, une expérience inoubliable.

A ma famille,

Mes parents, **Mehmet** et **Yeliz**, qui ont toujours été un soutien solide, moral, financier, spirituel, religieux, sur lequel j'ai toujours pu m'appuyer. J'ai étudié loin, j'ai beaucoup voyagé, mais ce voyage n'était jamais solitaire. A mon **frère** et ma **sœur**, **Abdulmelik** et **Beyza-Nur**, qui ont toujours été là, et pour qui je serai toujours là.

Mes **grands-parents Ahmet** et **Hatice**, pour leurs prières et leur soutien moral. Mes tantes, **Zahide**, **Filiz**, **Mehtap**, merci.

Et aussi,

Aux **archives nationales** pour leurs recherches et numérisation de documents anciens.

A l'**EMA** pour leurs extractions de données.

A **Archive.org** et son projet **WayBack Machine** sans qui je n'aurai pas pu trouver bon nombre de documents indispensables à cette thèse ayant disparus d'internet aujourd'hui. De plus, grâce à cette machine, toutes les sources ont aussi été archivées. Par conséquent, nous avons la garantie que les liens internet cités dans cette thèse seront disponibles sans limite de temps pour toutes personnes voulant consulter les sources de cette thèse.

A **ChatGPT** pour la correction orthographique.

A la mairie de Fatih (Istanbul) et sa bibliothèque **Fatih Merkez Kütüphanesi**, endroit merveilleux pour les étudiants, où j'ai pu trouver l'inspiration pour cette thèse.

Enfin, je voudrais remercier toutes les personnes qui ont contribué à cette thèse et à mes études d'une manière ou d'une autre.

ACCRONYMES

AMM – Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CCP – Certificat Complémentaire de Protection

CEPS – Comité Economique des Produits de Santé

CJUE – Cour de Justice de l'Union Européenne

CJUE – Cours de Justice de l'Union Européenne

CMDh – Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedure - Human

CMS – Concerned Member State

CTD – Common Technical Documents

DCI – Dénomination Commune Internationale

DCP – Decentralized Procedure

EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EMA – European Medecine Agency

HAS – Haute Autorité de Santé

ICH – International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

MRP – Mutual Recognition Procedure

PC – Procédure Centralisée

RCP – Résumé des caractéristiques du produit

RMS – Reference Member State

SPC – Supplementary Protection Certificates

UE – Union Européenne

1. Introduction 10

2. La deuxième Autorisation de Mise sur le marché, qu'est-ce que c'est ? 12

2.1. Qu'est qu'une double autorisation de mise sur le marché (« Duplicate » ou « Clone » ou « Auto Generic » ou « Autorized Generic » ou « AMM bis ») 12

2.2. Qu'est qui n'est pas une double autorisation de mise sur le marché (« Duplicate » ou « Clone » ou « Auto Generic » ou « Autorized Generic » ou « AMM bis ») 15

3. Europe 15

3.1. Historique et statistique 15

3.1.1. Pratique passé en France 15

3.1.2. Pratique pour les médicaments de référence en Europe 17

3.1.2.1 Statistique AMM – Procédure centralisée 17

3.1.2.1 AMM « duplicate » demandée simultanément à la demande de l'AMM du nouveau produit 19

3.1.2.2 Duplicate demandée plusieurs années après l'AMM du produit de référence 21

3.1.2.3 Duplicate demandée par des génériqueurs 23

3.2. Changement de pratique de la Commission Européenne 24

3.2.1. Hiérarchie des normes 24

3.2.2. Article 82(1) : interdiction d'avoir deux AMMs 26

3.2.3. Communiqué de 2010 27

3.2.4. Nouveauté de la mise à jour de 2011 29

3.2.5. Nouveauté de la mise à jour de 2021 31

3.2.5.1 Historique de la mise à jour 31

3.2.5.2 Mise à jour de 2021 35

3.3. Aspect réglementaire et législatif 36

3.3.1. Base juridique 36

3.3.1.1 Introduction 36

3.3.1.1.1 Le choix de la procédure 36

3.3.1.1.1.1 Les procédures existantes 36

3.3.1.1.1.2 Cas de la procédure centralisée 38

3.3.1.1.1.3 Cas de la procédure décentralisée/Procédure de reconnaissance mutuelle 38

3.3.1.1.1.4 Choix de procédure : arbre décisionnel 39

3.3.1.1.2 Propriété intellectuelle 41

3.3.1.1.2.1 Le brevet 42

3.3.1.1.2.2 Certificat de Protection Complémentaire 42

3.3.1.1.2.3 Protection réglementaire 44

3.3.1.1.2.4 Schéma globale 45

3.3.1.1.3 Choix de la base légale 46

3.3.1.1.3.1 Types de bases légales 46

3.3.1.1.3.2 Dossier CTD 47

3.3.1.1.3.2.1 Historique 47
i. Les scandales sanitaires 47
ii. Création de l'ICH et du CTD 52
3.3.1.1.3.2.2 Description du dossier CTD 53
i. Qu'est-ce que le dossier CTD ? 53
ii. Organisation du dossier CTD 54
. Le Module 1 56
. Le module 2 56
. Le module 3 57
. Le module 4 57
. Le module 5 57
. Autres informations 57
3.3.1.1.3.3 Article 8(3) Full application "Stand alone application" 57
3.3.1.1.3.4 Procédure abrégée : introduction 59
3.3.1.1.3.5 Article 10(1) Générique 60
3.3.1.1.3.6 Article 10(3) Hybride 63
3.3.1.1.3.7 Article 10(4) Biosimilaire 64
3.3.1.1.3.7.1 Médicaments biologiques et biosimilaires 64
3.3.1.1.3.8 « Informed consent », article 10c 67
3.3.1.2 Deuxième autorisation de mise sur le marché (« Informed consent, Générique etc.) 68
3.4. Aspect procédurale pour une demande de duplicate 68
3.4.1. Procédure centralisée 68
3.4.1.1 Demande de deuxième AMM lors de la demande initiale 69
3.4.1.2 Choix de base légale 69
3.4.1.3 Condition à respecter avant la demande d'AMM 70
3.4.1.3.1 Demande ne relevant pas de l'article 82(1) 70
3.4.1.3.2 Demande relevant de l'article 82(1) 71
3.4.1.4 Calendrier 73
3.4.1.4.1 Base légale article 8(3) : 73
3.4.1.4.2 Base légale générique 79
3.4.1.4.3 Base légale « informed consent » article 10c 79
3.4.1.5 Validation par l'EMA d'une demande de double autorisation de mise sur le marché (duplicate) 82
3.4.1.6 Validation par la Commission Européenne d'une demande de double autorisation de mise sur le marché (duplicate) 83
3.4.1.7 Documents et informations nécessaire 83
3.4.1.7.1 Demande à la Commission Européenne 83
3.4.1.7.2 Demande à l'agence 85
3.4.1.8 Coût 85
3.4.1.8.1 Frais administratifs pour une demande complète 86

3.4.1.8.2 Frais administratif pour une demande de biosimilaire (Article 10(4)) 86
3.4.1.8.3 Frais administratifs pour une demande d'AMM générique, hybride ou informed consent 86
3.4.2. Procédure Décentralisée / MRP / Nationale 87
3.4.2.1 La procédure décentralisée 87
3.4.2.1.1 Procédure décentralisée pour quels types de produits ? 87
3.4.2.1.2 Possibilité d'utiliser une procédure décentralisée dans le cas d'un médicament de référence disposant d'une AMM centralisée 87
3.4.2.1.2.1 Utilisation de la base légale générique 88
3.4.2.1.2.2 Utilisation de la base légale « informed consent » 89
3.4.2.1.3 Possibilité d'utiliser une procédure décentralisée dans le cas d'un médicament de référence disposant d'une AMM nationale 90
3.4.2.2 Calendrier DCP 92
3.4.2.2.1 Full dossier 92
3.4.2.2.2 Autres bases légales 93
3.4.2.3 Documents et informations nécessaires 93
3.4.2.4 Coût 93
3.4.3. Schéma récapitulatif 95
3.4.4. Procédure nationale 97
3.5. Cas de figure et exemples 98
3.5.1. Médicament biologique : rituximab 98
3.5.2. Duplicate dès la demande initiale – médicament chimique : fluticasone furoate / umeclidinium / vilanterol 99
4. Conclusion 102
5. Annexe 103

1. Introduction

Il est 19 heures et Gisèle, 78 ans, fait sa piqûre quotidienne d'insuline pour traiter son diabète de type 2. Le matin, son fils est passé à la pharmacie pour récupérer le stylo injectable. Quelques jours plus tôt, la pharmacie s'est fait livrer par l'usine pharmaceutiques située à 300 km d'ici. Deux mois plus tôt, cette usine s'est approvisionnée en matière première depuis la Chine. Deux ans avant, le CEPS négociait le prix du médicament, la HAS émettait un avis sur l'Amélioration du Service Médicale Rendu et le décret concernant le remboursement était publié. Trois ans avant, après avoir évalué la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, l'EMA rendait une opinion positive concernant la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché du laboratoire. Dans la foulée, la Commission Européenne approuvait l'AMM du médicament. Huit ans avant, le laboratoire découvrait une nouvelle substance active qui pourrait se révéler efficace dans le traitement du diabète de type 2 et dépose un brevet pour protéger son travail.

Ce scénario fictif existe et est une réalité pour tous les médicaments que nous consommons. La science, la finance, le commerce, le droit et même la politique entrent en jeu pour que le médicament puisse se retrouver dans les mains de Gisèle, 78 ans.

Au sein d'un laboratoire pharmaceutique, les décisions prises par un département influencent et impactent toutes les autres tel un effet domino. Un médicament ayant eu une autorisation de mise sur le marché mais n'ayant pas obtenu le remboursement, ou encore la situation inverse, un médicament s'étant vu accorder le remboursement mais pas d'autorisation de mise sur le marché, sera dans la même impasse : Gisèle ne pourra pas (ou difficilement) avoir son médicament dans ses mains.

Il est donc important pour les laboratoires de maitriser parfaitement les différents paramètres pouvant influencer la commercialisation de leur produit afin de préserver au mieux l'intérêt de chaque acteur du médicament. Pour cela, le laboratoire doit élaborer une stratégie *avant*, *pendant* et *après* la commercialisation de leur produit.

Le laboratoire a tout intérêt à optimiser le cycle de vie du médicament. L'entrée des laboratoires génériques sur le marché va inévitablement réduire son chiffre d'affaires ce qui va à son tour jouer sur sa santé économique et donc sa capacité à innover dans l'intérêt des patients.

De nombreuses actions ont permis d'optimiser la continuité d'accès des patients à leur traitement :

- soit techniques : proposer de nouvelles formes pharmaceutiques, des dosages différents, un chirale switch,

- soit commerciales : réduire ses prix, remporter des appels d'offres, avancer des arguments de sécurité d'approvisionnement etc.

Elaborer une stratégie peut concerner de nombreux départements, dont celui des affaires réglementaires qui peut se révéler une force de proposition. L'enregistrement d'une deuxième autorisation de mise sur le marché communément appelée "duplicate" en est une.

Cette thèse a pour objectif de développer, d'un point de vue réglementaire, la stratégie de deuxième autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de l'optimisation du cycle de vie du médicament, en mettant l'accent sur l'Union européenne.

2. La deuxième Autorisation de Mise sur le marché, qu'est-ce que c'est ?

2.1. Qu'est qu'une double autorisation de mise sur le marché (« Duplicate » ou « Clone » ou « Auto Generic » ou « Autorized Generic » ou « AMM bis »)

Pour commercialiser un produit dans une région donnée, il est nécessaire de demander une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'autorité réglementaire compétente. Cette autorisation est indispensable pour la mise en vente du produit sur le marché.

Les exigences pour l'obtention de cette AMM diffèrent selon la zone géographique. L'AMM peut alors être plus ou moins facile à obtenir selon le pays. Mais la nécessité d'avoir une AMM reste une obligation pour la quasi-totalité des pays du monde.

L'AMM est demandée pour un produit pharmaceutique. Elle est demandée par un **titulaire** (le laboratoire) pour un **produit**. Elle est alors associée au produit concerné et valable uniquement pour celui-ci.

Toutefois, il arrive que le laboratoire veuille demander une deuxième AMM pour le même produit, mais qui aura un nom commercial différent (ou parfois identique). Plusieurs AMMs peuvent alors concerner des produits qui diffèrent seulement par leur nom (ou non).

La pratique de la double Autorisation de Mise sur le Marché peut être autorisée ou interdite en fonction de la législation en vigueur dans chaque pays. Dans cette thèse, nous nous concentrerons particulièrement sur ce sujet dans le cadre de la législation européenne. Mais tout d'abord, il convient de définir clairement ce que recouvre exactement l'expression « deuxième Autorisation de Mise sur le Marché ».

Cette deuxième autorisation de mise sur le marché prend des noms différents selon les pays. Elle peut être désignée avec un terme « formel/officiel » ou « informel/non-officiel ». En Europe par exemple, cette deuxième AMM va prendre l'adjectif « duplicate » car elle va être considérée comme une copie de l'AMM initiale. Dans d'autres pays, les termes « Authorized Generic », « Auto Generic » ou encore « AMM bis » peuvent parfois être utilisés.

Il existe aussi des noms plus « informels » qui peuvent être utilisés dans les procédures internes des laboratoires.

Un laboratoire à échelle mondiale lancera son produit dans des centaines de pays différents. Il va devoir élaborer sa stratégie de lancement dans son département *global* pour que les filiales *locales* puissent les répercuter à leur tour dans leur pays, qui ont chacun leur spécificités (notamment réglementaire). Il est donc important d'éviter de multiplier et/ou de mal utiliser les termes, en tout cas

en interne, car cela pourrait mener à des erreurs de compréhension des équipes et faire perdre de l'argent et du temps au laboratoire. Certains laboratoires utilisent alors le terme AMM « **clone** » pour désigner le deuxième AMM.

Nous avons vu qu'il existe une multitude de terme pour désigner ce deuxième AMM. Dans la suite de cette thèse, nous allons pour *faciliter la lecture*, majoritairement *utiliser le terme « duplicate » AMM*, qui est le terme utilisé dans l'Union Européenne.

Il faut maintenant définir plus précisément ce que l'on peut considérer comme un « duplicate » lorsqu'on analyse un produit.

Dans un premier temps, nous n'allons *pas* nous référer aux définitions données par les différentes législations mais plutôt à « *la pratique* ». Nous nous pencherons sur l'aspect législatif dans les parties qui suivront.

Comment savoir si un médicament *peut être* un produit « duplicate » ?

- Dans un premier temps, il est important de regarder les caractéristiques visibles du produit :
    - Quel est sa substance active ?
    - Quel est le dosage du produit ?
    - Quel est sa forme pharmaceutique ? / Quel est sa voie d'administration ?
    - Quelle est son indication ? Quelles sont ses indications ?

Si une des réponses données au produit initial (que l'on va qualifier de produit de référence) est différente de celle donnée au deuxième produit, alors le deuxième produit n'est pas un produit « duplicate » pour le laboratoire titulaire de l'AMM du produit de référence.

- Dans un second temps, il est important de regarder les caractéristiques moins visibles :
    - Le deuxième produit est-il fabriqué dans la même ligne de production que celui du produit de référence ?

Si la réponse est non, alors le deuxième produit ne sera pas un produit « duplicate » d'un point de vue industriel.

D'autres « sous cas » peuvent ensuite se présenter pour définir **le type de duplicate**, mais tous peuvent être considérés comme des produits duplicates :

- Le nouveau produit est **commercialisé et fabriqué par le même laboratoire** que le laboratoire du produit de référence mais **aura un nom commercial différent**. On pourra alors appeler ce nouveau produit « **Second brand** ».

- Le nouveau produit est **commercialisé et fabriqué par le même laboratoire** que le laboratoire du produit de référence et **aura un nom générique (le DCI)**. On pourra appeler alors ce nouveau produit « **Auto Generic** ».
- Le nouveau produit est fabriqué par le laboratoire du produit de référence mais est **commercialisé par un autre laboratoire** et le produit aura **un nom commercial différent du produit de référence** (qui appartiendra à l'autre laboratoire). On pourra appeler alors ce nouveau produit « **Private Label** ».
- Le nouveau produit est **commercialisé par un « détaillant/chaine de magasin »** dans l'objectif de vendre ces produits uniquement dans une chaine de magasin spécifique. Le produit aura un nom commercial différent du produit de référence qui appartiendra au « détaillant ». On pourra appeler alors ce nouveau produit « **Store *clone*** ». Cet exemple est assez spécifique au système américain. Ce cas ne pourrait pas légalement se produire en France.

Remarque :

Concernant le "Second Brand" et "Auto Generic", ces cas peuvent être qualifiés de produit « duplicate » interne.

Pour ces deux cas, le produit pourra aussi être vendu aux officines, hôpitaux etc. par un autre acteur par un accord de licence en cas d'accord commercial. Ce produit restera tout de même un « duplicate » interne.

Ces noms (Second brand, Auto generic, Private label, Store clone) n'ont pas d'existence légale. Ils existent dans un souci pratique uniquement.

2.2. Qu'est qui n'est pas une double autorisation de mise sur le marché (« Duplicate » ou « Clone » ou « Auto Generic » ou « Autorized Generic » ou « AMM bis »)

Nous avons vu précédemment ce que *peut être* un produit duplicate. Mais il est intéressant de savoir ce qu'est un produit si une des réponses aux questions précédentes est répondu par la négative :

- Quel est le dosage du produit ?
- Quel est sa forme pharmaceutique ? / Quel est sa voie d'administration ?
- Quelle est son indication ? / Quelles sont ses indications ?

Si une de ces questions diffère entre le produit de référence et le nouveau produit, alors on peut considérer que c'est une *extension de gamme* pour le laboratoire de référence.

- Le deuxième produit est-il fabriqué dans la même ligne de production que celui du produit de référence ?

Parfois, le produit peut être « identique » mais n'est pas fabriqué dans la même ligne de production que le produit de référence. Cela peut parfois être dû aux exigences de certains pays d'avoir une production locale. Une deuxième ligne de production est alors créée au sein du pays. On parle alors *de transfert de technologie*, *production locale*.

3. Europe

3.1. Historique et statistique

3.1.1. Pratique passé en France

La France s'est dotée très tôt d'une législation encadrant les produits pharmaceutiques.

La loi du 21 germinal an XI[1] soumet à autorisation de l'État la vente des remèdes nouveaux, interdit le commerce des remèdes secrets ainsi que leur publicité, et définit le monopole pharmaceutique.[2]

Avant 1941, 30 000 médicaments à usage humain sont en circulation de manière non formalisée.[3]

---

[1] Disponible à l'Annexe 1

[2] Sophie Chauveau, « Médicament et société en France au 20e siècle », *Vingtième Siècle. Revue d'histoire* 73, nº 1 (2002): 169-85, archivé le 3 juillet 2018, https://web.archive.org/web/20230205165607/https://www.cairn.info/revue-vingtieme-siecle-revue-d-histoire-2002-1-page-169.htm

[3] « Bosman - Santé ; Direction de la pharmacie et du médicament.pdf », consulté le 18 novembre 2022, https://www.siv.archives-nationales.culture.gouv.fr/siv/rechercheconsultation/consultation/ir/pdfIR.action?irId=FRAN_IR_017805.

Avec le décret-loi du 11 septembre 1941[4], un visa devient nécessaire pour commercialiser un médicament. De plus, le visa ne pouvait être attribué qu'aux médicaments fabriqués en France, ce qui rendait en pratique les importations illégales.[5] Les laboratoires pharmaceutiques présents en France ont ainsi profité de véritables avantages liés à leur position dominante, au détriment de comportements plus agressifs tant sur le marché national qu'à l'étranger.[6]

La Directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965[7] instaure et définit pour la première fois l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au niveau Européen.[8]

En 1969, tous les nouveaux médicaments sont homologués dans une procédure appelée autorisation de mise sur le marché (A.M.M.). En 1976, tous les visas enregistrés entre 1968 et 1972 doivent subir une procédure de validation européenne.

Le décret n°72-1062 du 21 novembre 1972[9] met en place l'AMM au niveau national et ouvre la porte aux médicaments fabriqués à l'étranger en permettant leur importation.[10]

Avant ce changement, les laboratoires avaient l'habitude de demander une deuxième AMM française pour pouvoir commercialiser leur produit en France. Un même produit avait alors plusieurs AMM au niveau Européen.

---

[4] Disponible Annexe 2

[5] Sophie Chauveau, « Médicament et société en France au 20e siècle », *Vingtième Siècle. Revue d'histoire* 73, nº 1 (2002): 169-85, archivé le 3 juillet 2018, https://web.archive.org/web/20230205165607/https://www.cairn.info/revue-vingtieme-siecle-revue-d-histoire-2002-1-page-169.htm

[6] Chauveau, « Médicament et société en France au 20e siècle », 2002.

[7] Disponible à l'Annexe 3 et/ou Publications Office of the European Union, « Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, CELEX1 », Website (Publications Office of the European Union, 26 janvier 1965), archivé le 4 février 2023, https://web.archive.org/web/20230204155454/https://op.europa.eu/o/opportal-service/download-handler?identifier=a761f2b9-d398-4fc5-a2fe-f1f7bebdb9b4&format=pdfa1b&language=fr&productionSystem=cellar&part=

[8] « Antoine - Développement, enregistrement, suivi et maintien d.pdf », archivé le 1 février 2023, https://web.archive.org/web/20230201123107/https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297897/document

[9] « Loi du 11 septembre 1941 RELATIVE A L'EXERCICE DE LA MEDECINE » (s. d.), consulté le 18 novembre 2022 https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000315285.

[10] Chauveau, « Médicament et société en France au 20e siècle », 2002.

La liste des visas et AMM attribués depuis 1942 jusqu'à 1985 est consultable sur le site des archives nationales.[11]

3.1.2. Pratique pour les médicaments de référence en Europe

3.1.2.1 Statistique AMM – Procédure centralisée

L'analyse statistique de la pratique d'AMM « duplicate » au sein de l'Union Européenne s'est révélée assez difficile, ce qui a conduit à l'exploration de différentes stratégies d'analyse.

Dans un premier temps, nous avons essayé de travailler à partir d'un jeu de données qui est en version bêta du site « Le portail officiel des données européennes » (https://data.europa.eu/fr). Par la suite, il a fallu créer des macros très complexes pour traiter ces milliers de lignes et essayer d'en sortir des données interprétables. Toutefois, ces analyses se basaient surtout sur des extrapolations car nous n'avions pas dans ces tableaux d'affirmations officielles sur la nature « duplicate » ou non des AMMs. Malgré cela, nous décrirons le travail réalisé avec cet ensemble de données dans la suite de cette thèse, mais de manière sommaire. Cette analyse a toutefois le mérite de nous donner une idée générale de la pratique d'AMM « duplicate » au sein de l'UE.

Pour avoir des informations fiables et sûres, nous avons exercé notre droit d'accès au document qui nous est conféré par le droit européen[12][13]. Nous avons demandé à l'EMA la liste des AMMs « duplicate » délivrées en procédure centralisée[14].

Après un long délai et plusieurs échanges, nous avons pu avoir des extractions de données sous format Excel (il n'existait pas de document déjà existant qui décrivait les « duplicates »). Ces tableaux traités sont fournis en annexe de cette thèse.[15]

---

[11] Santé ; Direction de la pharmacie et du médicament ; Division enregistrement des médicaments (1942-1985), consulté le 18 novembre 2022, https://www.siv.archives-nationales.culture.gouv.fr/siv/rechercheconsultation/consultation/ir/consultationIR.action?irId=FRAN_IR_017805&udId=d_1_1&details=true&gotoArchivesNums=false&auSeinIR=true.

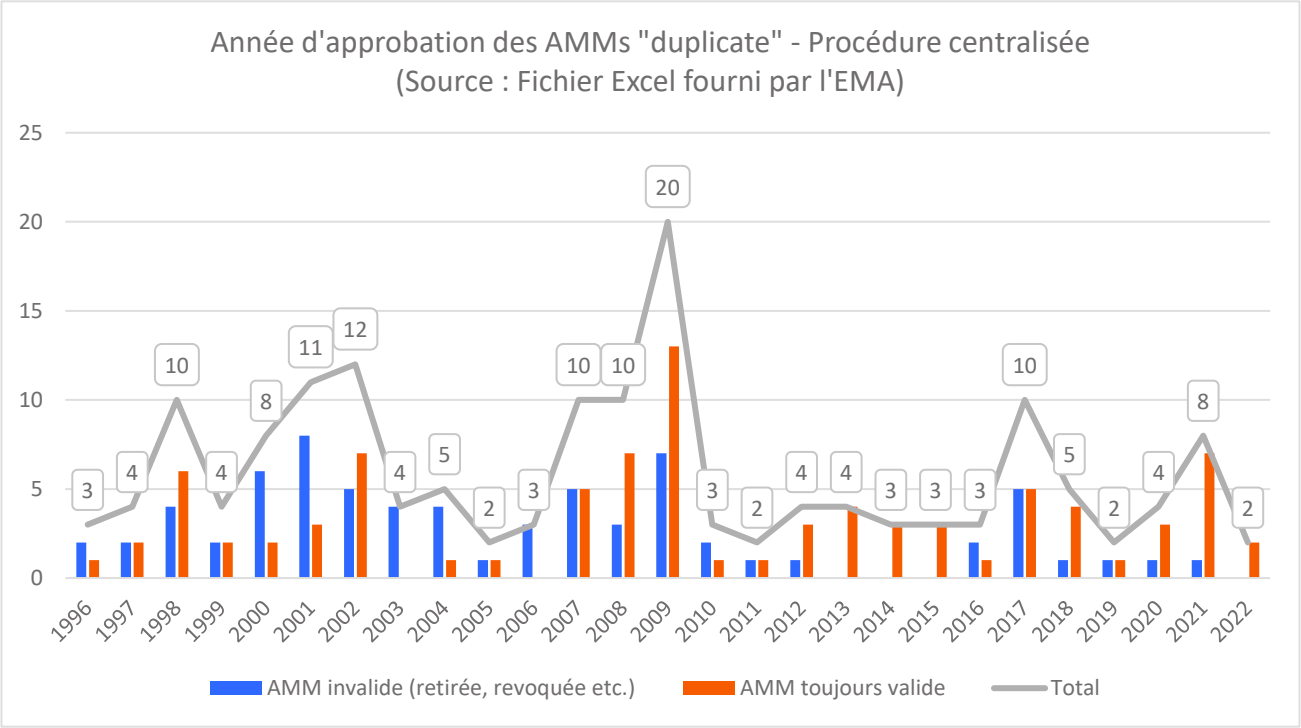
[12] European Medicines Agency policy on access to documents POLICY/0043, archivé le 1 février 2023, https://web.archive.org/web/20230201124111/https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/policy-43-european-medicines-agency-policy-access-documents_en.pdf.

[13] REGULATION (EC) No 1049/2001 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents, archivé le 1 février 2023, https://web.archive.org/web/20230201124124/https://www.europarl.europa.eu/RegData/PDF/r1049_en.pdf.

[14] Les descriptions des différentes procédures peuvent être trouvées dans la partie « 3.3.1.1.1.1 Les procédures existantes »

[15] Disponible Annexe 4 et 5

Ce tableau à l'avantage d'être *officiel* et fiable. Après quelques traitements, voici quelques graphiques intéressants pouvant être analysés :



Ce graphique indique :

- Le nombre d'AMMs « duplicates » délivrées par année qui sont aujourd'hui invalides, c'est-à-dire qui ont été retirée, suspendu ou encore révoquée.
- Le nombre d'AMMs « duplicates » délivrées par année qui sont aujourd'hui encore valides.
- La somme des AMMs « duplicates » délivrées par année qu'elle soient valides ou non valides aujourd'hui (total).

L'Agence Européenne du Médicament a commencé à délivrer des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) centralisées à partir de la fin de l'année 1995, avec la première AMM approuvée le 10 octobre de cette même année. Nous observons que faire des demandes d'AMM « duplicate » est une pratique courante dès le début de la procédure centralisée. Au cours des années 1998, 2001, 2002, 2007 et 2008, il n'était pas rare d'approuver dix à douze AMMs "duplicates" par an, et en 2009, le nombre a atteint un pic de vingt AMMs "duplicates" approuvées.
Cependant, à partir de 2010, nous avons constaté une baisse rapide et marquée du nombre d'AMMs « duplicates », avec seulement trois AMMs de ce type approuvées en 2010. Nous verrons la raison de cela dans la partie « 3.2 Changement de pratique de la Commission Européenne ».

3.1.2.1 AMM « duplicate » demandée simultanément à la demande de l'AMM du nouveau produit

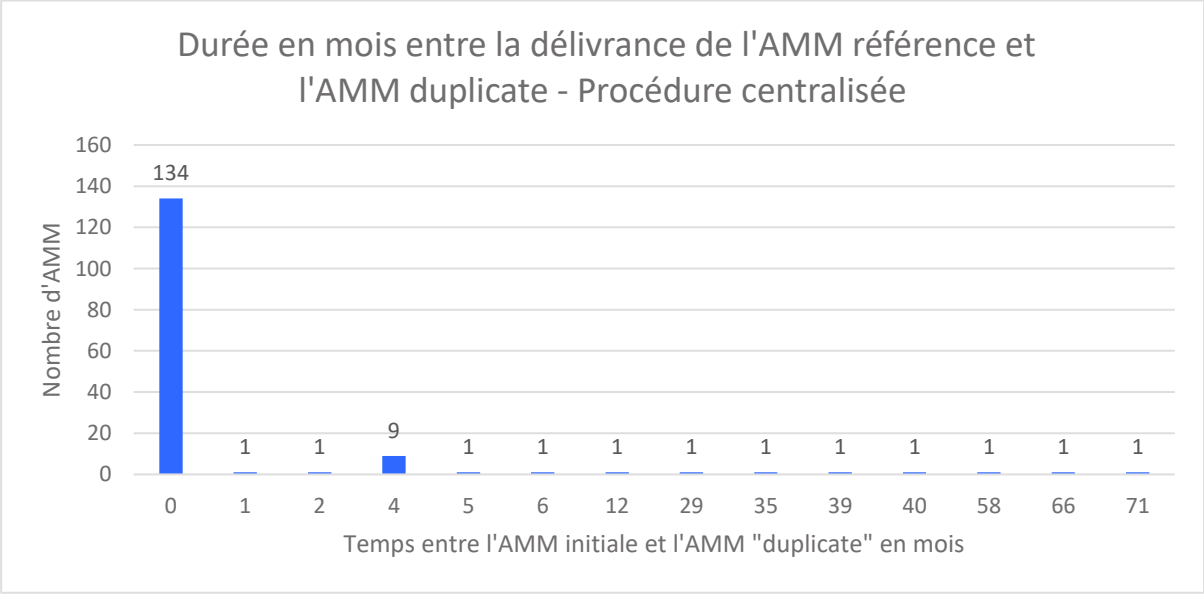
En Europe, depuis la création de l'Agence Européenne du Médicament, il est courant de faire plusieurs demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le même produit dès la soumission initiale.

Si le médicament est approuvé, le laboratoire peut alors se retrouver avec plusieurs AMMs séparées et valides pour un même produit.

L'intérêt peut être multiple. En effet, il est difficile de généraliser une raison précise ou un intérêt unique pour ce genre de pratique. Chaque cas peut avoir un intérêt différent. Toutefois, nous pouvons citer quelques raisons comme le fait de garder cette deuxième AMM dans le but de pouvoir sortir son propre générique dans le futur ; ou encore de revendre (immédiatement ou dans une date future) cette AMM à un autre laboratoire (souvent générique) tout en gardant l'AMM principale pour soi.

Dans tous les cas, au vu du temps que peut parfois prendre l'évaluation d'une demande d'AMM, les laboratoires peuvent parfois demander l'AMM « duplicate » en même temps que l'AMM initiale, sans pour autant avoir à l'heure de la demande, une stratégie précise.

Le graphique ci-dessous indique le nombre d'AMM en fonction de la durée écoulée en mois entre l'approbation de l'AMM du produit de référence et l'AMM « duplicate » :



Nous observons que la très grande majorité de ces AMMs « duplicates » sont approuvées dans le même mois que l'AMM du produit de référence, si ce n'est en même temps.

Cela signifie que lorsqu'il y a demande d'AMM « duplicate », cette stratégie est souvent décidée en amont du lancement du produit. Décider de demander une AMM « duplicate » des années après peut être envisagée, mais cela reste moins fréquent.

Remarques :

Ces graphiques ont leurs limites :

- Ces données ne distinguent pas les AMMs « duplicates » demandées par des **laboratoires « *génériqueurs* » de celles demandées par des laboratoires dits « *innovants* ».**

  Ces AMMs « duplicates » peuvent donc potentiellement avoir été demandées par des laboratoires génériqueurs des années après la sortie du produit dit « *innovant »*.

- De plus, ce graphique ne distingue pas l'AMM du produit « innovant », de l'AMM de référence *utilisée pour effectuer une demande d'AMM* « duplicate ». En effet, un génériqueur peut aussi utiliser en tant qu'AMM de référence son AMM de son produit générique.

- Ce graphique se limite à la procédure centralisée. Elle ne nous indique rien sur les procédures décentralisées et nationales.

- Nous avons remarqué que le tableau fourni par l'EMA n'incluait pas les AMMs « duplicates » qui ont été révoquées pour cause de non-commercialisation (Sunset clause).

Malgré ces limites, ces deux graphiques nous montrent une tendance à la nette baisse d'AMM « duplicate », surtout à partir de 2010.

3.1.2.2 Duplicate demandée plusieurs années après l'AMM du produit de référence

Nous avons observé précédemment que les laboratoires demandaient parfois un ou plusieurs autres AMMs en parallèle de la soumission initiale du produit « innovant ».

Il arrive aussi qu'un laboratoire demande une deuxième AMM pour son produit après avoir eu l'approbation de son premier produit (de référence). Cela peut se faire quelques mois ou même plusieurs années après le lancement du produit de référence.

Il est plus difficile de faire des statistiques de cette pratique. Toutefois, en supposant que seul le laboratoire de référence peut faire une demande de deuxième AMM lors de la période d'exclusivité du produit[16], nous allons considérer qu'une deuxième AMM délivrée dans les 10 ans[17] à partir du premier AMM du produit « innovant » est une demande effectuée par le laboratoire de référence.

Selon le graphique cité précédemment, nous pouvons dénombrer au moins vingt et un AMMs « duplicates » délivrées entre un mois et soixante et onze mois (quasiment six ans) après la délivrance de l'AMM prise comme référence dont onze délivrées entre un mois et quatre mois après l'AMM de référence ; et dix entre cinq mois et soixante et onze mois après l'AMM de référence.

Bien sûr, cette information ne nous permet pas d'affirmer avec certitude que la demande de « duplicate » a été effectuée par le laboratoire « innovant ». Il faudrait pour cela faire une analyse au cas par cas.

Et pourtant …

Comme expliqué au début de la partie 3.1.2.1 Statistique AMM – Procédure centralisée, nous avions, avant d'avoir pu récupérer des données validées de la part de l'EMA concernant les « duplicates », essayé d'extrapoler ces informations grâce à la base de données des médicaments approuvés de l'EMA[18].

Avec de lourdes macros, nous avions :

1) Distingué chaque DCI (Dénomination commune internationale).
2) Comparé la date du premier AMM associée à ce dernier avec celui du deuxième suivant.

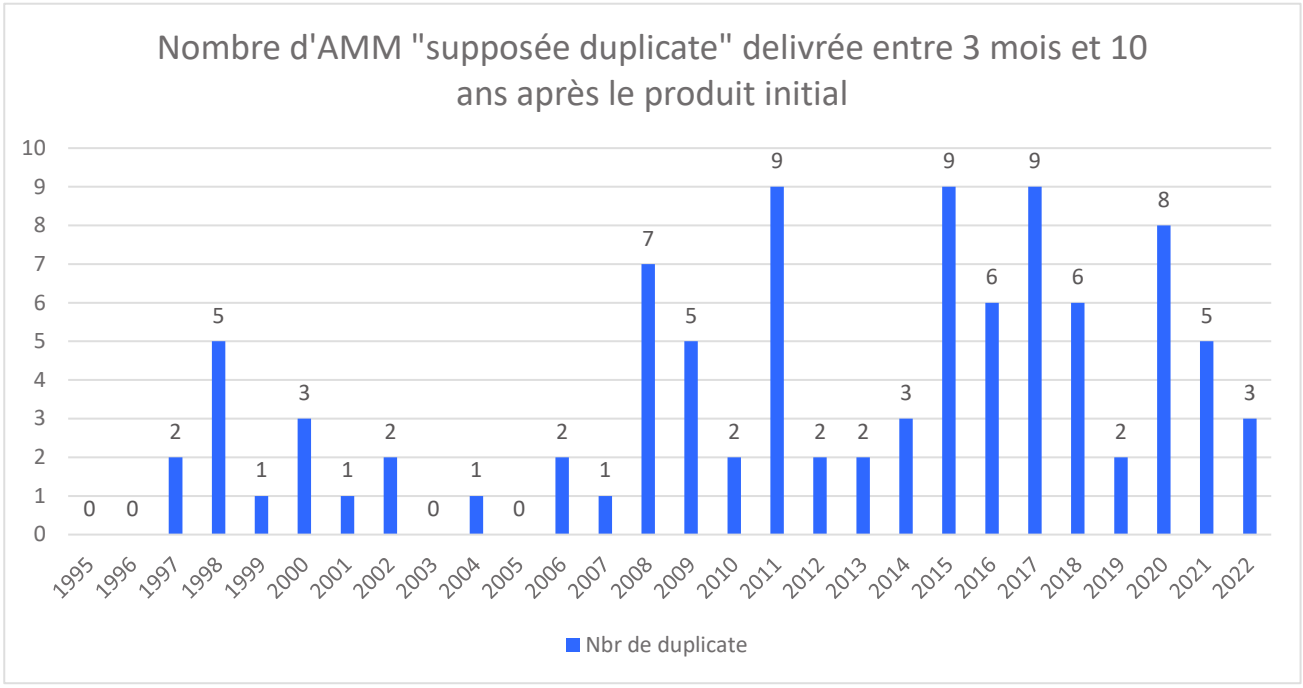
---

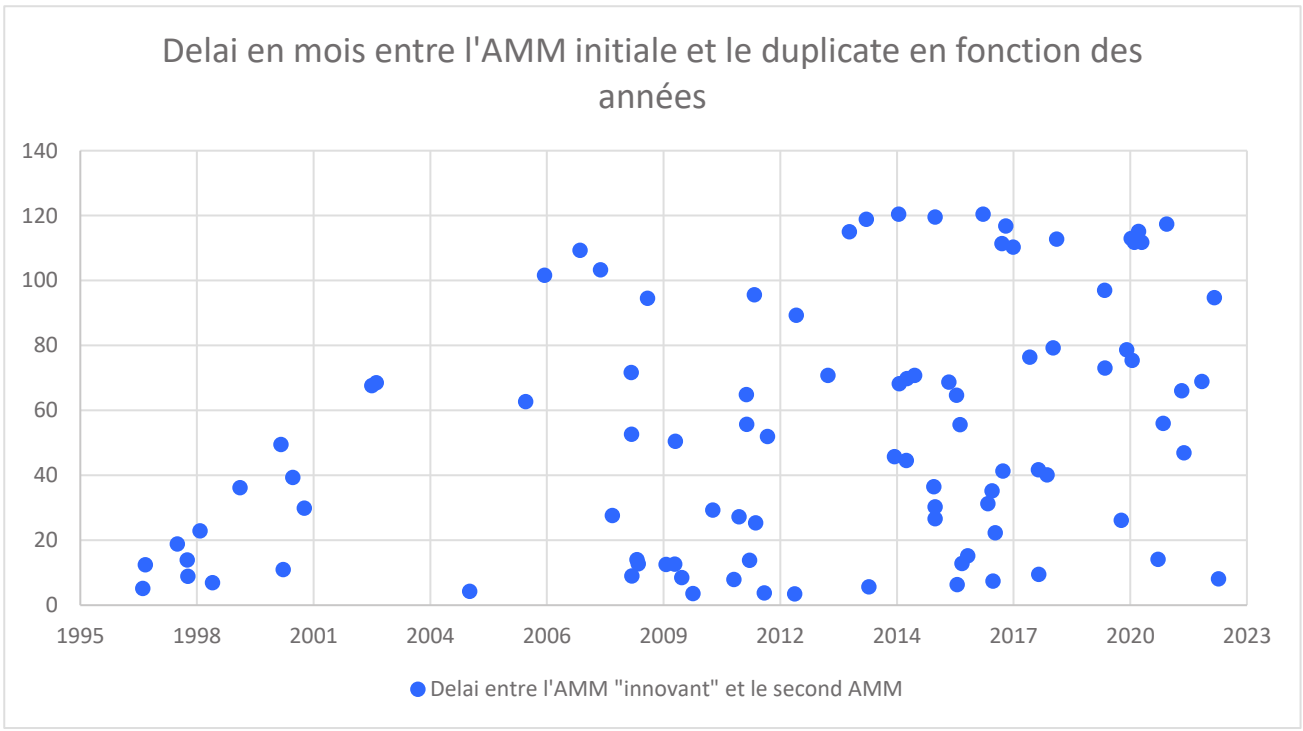
[16] Voir partie 3.3.1.1.2 Propriété intellectuelle

[17] Ce raisonnement n'est pas tout à fait juste. Un générique peut en théorie avoir une AMM au bout de 8 ans. Voir suite.

[18] Code macro disponible Annexe 6

A partir de là, nous avions considéré (arbitrairement) que si l'AMM du second plus récent était délivrée entre quatre-vingt-dix jours (**trois mois**) et trois milles six cent cinquante jours (**dix ans**) après le premier AMM, il pouvait être probable que le laboratoire avait fait une seconde demande d'AMM « duplicate » *<u>après</u>* avoir demandé le premier AMM. Il en résulte ces deux graphiques ci-dessous :





Nous observons que :

- Ces données ne correspondent **absolument** pas avec la liste des « duplicates » fournit par l'EMA.
- Le nombre d'AMM délivrées durant la période des 10 ans d'exclusivité est assez élevé. Nous en comptons quatre-vingt-quinze.
- Nous ne pouvons pas distinguer une tendance dans les délais entre l'AMM initiale et le second.
- *Nous aurions dû plutôt prendre 8 ans comme limite et non pas 10 ans car la « Data Protection » dure 8 ans.*

Il est clair que nous ne pouvons pas faire d'analyse sur les AMMs « duplicates » avec ces deux derniers graphiques. Nous pouvons toutefois supposer que ces AMMs sont des AMMs délivrées durant la période d'exclusivité réglementaire, mais qui ne rentrent pas dans les critères pour avoir une désignation « duplicate » définis par l'UE que nous verrons à la suite de cette thèse[19].

3.1.2.3 Duplicate demandée par des génériqueurs

Il existe aussi un autre profil de laboratoire qui peut demander une AMM « duplicate » : les laboratoires génériques. Nous pouvons citer en exemple deux cas où il serait intéressant pour ces laboratoires de demander plusieurs AMMs :

- Le laboratoire veut lancer un générique d'un médicament ayant plusieurs indications dont certaines sont protégées par des brevets. Il peut alors essayer d'attaquer en justice certains brevets supposément infondés, et déposer plusieurs demandes d'AMM contenant plus ou moins d'indication. Par exemple, si un médicament a cinq indications dont une protégée par un brevet, il pourrait déposer une demande avec les quatre indications non protégées, et une autre, avec les cinq indications. Si le tribunal juge le brevet infondé, il pourra alors aller au bout de la demande d'AMM contenant les cinq indications. Il pourrait alors avoir en théorie deux AMM pour un même produit car il a deux demandes d'AMM en cours. Toutefois, si le tribunal déboute la demande, il pourra alors au moins lancer son médicament avec les quatre indications.
- Le deuxième cas peut être encore une fois lié au brevet. Imaginons une situation où un élément du médicament (comme une indication, une forme pharmaceutique) est protégé dans **un seul**

[19] Voir 3.4.1.3.2 Demande relevant de l'article 82(1)

pays (ou quelques pays, mais pas tous) de l'Union Européenne : le laboratoire peut demander une deuxième AMM contenant moins d'indication (ou une forme différente) pour pouvoir avoir le droit de commercialiser son médicament dans ce (ou ces) pays.

Ces deux exemples <u>ne sont pas exhaustifs</u>.

3.2. Changement de pratique de la Commission Européenne

3.2.1. Hiérarchie des normes

Dans son ouvrage « Théorie pure du droit », paru en 1934, Hans Kelsen présente le concept de hiérarchie des normes. L'ordre juridique serait structuré et hiérarchisé. Concrètement, cette métaphore permet de représenter l'intégralité de l'ordre juridique (et des normes qui le composent) sous la forme d'une pyramide à plusieurs étages. À chaque étage correspond un type de norme, la norme inférieure devant respecter la norme supérieure.[20]

Le droit Européen est ici supérieur aux lois nationales.

---

[20] Raphaël, « Pyramide de Kelsen et hiérarchie des normes », *Aideauxtd.com* (blog), 8 mai 2020, archivé le 1 février 2023, https://web.archive.org/web/20230201124839/https://aideauxtd.com/pyramide-de-kelsen.

Concernant le fait de savoir s'il est aussi supérieur aux constitutions de Etats membres : en principe le droit Européen n'est pas censé s'opposer à la constitution des Etats Membres. Si tel était le cas, deux conceptions s'opposent : selon la Cours de Justice de l'Union Européenne (CJUE), le droit Européen est supérieur à la constitution des Etats membres (arrêt « Internationale Handelsgesellschaft », CJUE, 17 décembre 1970). Selon le Conseil constitutionnel Français, parmi les normes constitutionnelles, seules celles qui sont inhérentes à l'identité constitutionnelle de la France seront toujours supérieures au droit dérivé (Cconst., décision du 27 juillet 2006). La question des constitutions face au droit Européen reste toutefois un cas particulier.[21]

Le plus important à savoir ici est que les directives et règlements de l'Union Européenne (Droit Communautaire) sont supérieures aux lois nationales.

Image: Dominique Coutinot, « International, European Union and French Disposals: legal rules that apply to all. », 2013 [22]

[21] Raphaël, « Pyramide de Kelsen et hiérarchie des normes », *Aideauxtd.com* (blog), 8 mai 2020, archivé le 1 février 2023, https://web.archive.org/web/20230201124839/https://aideauxtd.com/pyramide-de-kelsen.

[22] Dominique Coutinot, « International, European Union and French Disposals: legal rules that apply to all. », 2013.

3.2.2. Article 82(1) : interdiction d'avoir deux AMMs

Le Règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004 de l'Union Européenne « établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments » indique dans son article 82 (1) :

« Un même médicament ne peut faire l'objet que ***d'une autorisation unique pour un même titulaire****. Toutefois, la Commission autorise un même demandeur à déposer à l'Agence plus d'une demande pour ce médicament lorsqu'il existe des raisons* ***objectives et justifiées*** *de* ***santé publique*** *ayant trait à la disponibilité du médicament pour les professionnels de santé et/ou les patients ou pour des* ***raisons de co-marketing****. »*

Ce texte ayant une valeur contraignante indique clairement qu'**un** médicament ne peut pas avoir plusieurs AMMs pour un même titulaire à deux exceptions près :

- S'il y a une raison objective et justifiée de santé publique
- S'il y a co-marketing du produit

Les AMMs duplicates ne seraient alors autorisées que dans ces deux cas.

Cependant, se limiter à ce texte pose un problème. Ce texte n'explique pas précisément **comment** ces deux conditions vont être vérifiées ni par quelle autorité.

Il fallait en réalité tout de même demander au préalable l'autorisation de l'agence avant de demander une AMM « duplicate », mais cette procédure n'était pas toujours respectée comme l'atteste le rappel de l'agence dans son rapport mensuel de Mars 2009[23] :

"Duplicates/multiple applications

Applicants are reminded that multiple/duplicate or informed consent applications from the same or different marketing authorisation holder for a specific medicinal product with an active substance(s) already authorised via the centralised procedure, have automatic access to the centralised procedure. Nevertheless in all cases, the eligibility of a medicinal product for evaluation via the centralised procedure needs to be requested and confirmed by the applicant by submitting an eligibility request to

[23] COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE MARCH 2009 PLENARY MEETING MONTHLY REPORT, archivé le 01 février 2023, https://web.archive.org/web/20230201130019/https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/committee-medicinal-products-human-use-chmp-march-2009-plenary-meeting-monthly-report_en.pdf

the EMEA. This has to be done prior to submission of any dossier. In addition agreement from the European Commission should be sought in the context of the Article 82 of Regulation (EC) 726/2004."

Ce « vide » a par ailleurs permis, comme nous l'avons vu dans la partie précédente, à beaucoup de laboratoires de demander des AMMs « duplicates » pour leurs produits sans avoir à justifier de ces deux conditions.

3.2.3. Communiqué de 2010[24]

Le 30 mars 2010, la Commission Européenne a publié un communiqué appelé « Handling of Duplicate Marketing Autorisation Application ». L'originale du document n'est disponible que par le lien Wayback Machine[25].

EUROPEAN COMMISSION

Brussels, 30.03.2010

Re: Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications

The requests for duplicate marketing authorisations under Article 82(1) of Regulation (EC) No 726/2004 have increased steadily and this is a trend that is likely to continue in the future as the use of the centralised procedure rises.

Le document explique que le nombre de demande d'AMM « duplicate » basée sur l'article 82(1) de la réglementation CE 726/2004 avait continuellement augmenté ces dernières années. La Commission prévoit aussi que cette tendance à la croissance devrait se maintenir parallèlement à la croissance du nombre de demande d'AMM sous la procédure centralisée.

Le communiqué insiste sur le fait que la possibilité d'obtenir des « duplicates » AMMs ne doit pas être mal utilisée et rappelle que l'objectif de l'article 82(1) reste la **préservation de la santé publique** ainsi que **l'harmonisation des AMM centralisée**.

---

[24] Disponible Annexe 7

[25] "Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications (version du 30 mars 2010)", archivé le 25 décembre 2011, https://web.archive.org/web/20111225060151/http:/ec.europa.eu/health/files/latest_news/duplicates_note_en.pdf.

Pour cela, l'accent est mis sur l'étroite collaboration nécessaire entre la Commission et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et sur l'importance de **communiquer les critères** utilisés lorsqu'il est question d'une demande d'AMM duplicate pour créer plus de **transparence** et permettre aux différents acteurs d'avoir une meilleure **prévisibilité**.

Le document aborde plusieurs points :

- La validation de la demande d'AMM « duplicate » par l'Agence
- La nécessité de validation par la Commission de la demande d'AMM « duplicate »
- Les critères à vérifier pour une demande d'AMM « duplicate »
- Les annexes précisant :
    - Une explication des raisons de santé publique possibles et les procédures à suivre
    - Une explication des raisons de co-marketing possibles et les procédures à suivre

Dans l'astérisque 3 du document, la Commission explique qu'un produit peut être duplicate quelle que soit sa base légale (full dossier, dossier abrégé (article 10 etc.))[26].

La communication de 2010 définit le terme « True duplicate » et demande que le produit tombant dans le champ de l'article 82(1) entre dans cette définition. Dans la partie C. 3 « Duplicate submission is a « True duplicate » », le document explique que la demande doit se référer à un produit de référence *tel qu'il l'est au moment de la demande* et doit donc être identique (forme pharmaceutique, dosage, indications etc.) à l'exception du nom du titulaire et du nom du produit (partie A).

Il est important de savoir que cette communication n'est pas une réglementation ou une directive. Ce document est surtout une explication de l'interprétation par la Commission de l'article 82(1). Les laboratoires doivent suivre la procédure décrite dans ce document pour faire une demande d'AMM « duplicate ».

Toutefois, en cas de conflit, seule la CJUE sera compétente pour trancher. Elle reste l'autorité suprême pour interpréter les textes juridiques.

Ce qu'il faut retenir est qu'une demande d'AMM « duplicate » est donc dorénavant soumise à condition de validation par la Commission Européenne.

[26] Voir 3.3.1.1.3.1 Types de base légale

3.2.4. Nouveauté de la mise à jour de 2011[27]

En octobre 2011, soit environ un an et demi après la publication originale, la Commission Européenne a publié une mise à jour de sa communication précédente.

EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

Update 1

October 2011

HANDLING OF DUPLICATE MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

Le document se compose de plusieurs parties :

- Considérations générales
- AMM entrant dans le champ de l'article 82(1)
- AMM en dehors du champ de l'article 82(1)
- La validation de la demande d'AMM « duplicate » par l'Agence
- La nécessité de validation par la Commission de la demande d'AMM « duplicate »
- Les critères à vérifier pour une demande d'AMM « duplicate »
- Annexes : Evaluation des raisons de santé publique et de co-marketing :
    - Raisons de santé publique
    - Raison de co-marketing

<u>Analyse de la mise à jour :</u>

La Commission réitère l'intérêt du document dans le cadre de sa volonté de transparence et de permettre aux différents acteurs une meilleure prédictibilité sur les AMMs « duplicates ». Elle

[27] Disponible Annexe 8

explique que ce document sera dorénavant utilisé comme outil pour répondre aux différentes questions qui se poseront au cours du temps sur ce sujet.

La Commission insiste sur le caractère dérogatoire d'une AMM « duplicate » et précise que chaque demande sera évaluée au « cas par cas ». Elle rappelle l'objectif de préservation de la santé publique et d'harmonisation des produits autorisés par la procédure centralisée.

Une AMM « duplicate », si elle est demandée par le même titulaire que l'AMM initiale et est acceptée, peut donner droit à une *réduction de frais de procédure*.

Dans sa partie ***II 3.2 Applications under the scope of Article 82(1),*** la Commission s'attarde sur le terme « True duplicate » expliqué dans la version de 2010. Elle explique que ce terme décrivait les caractéristiques habituelles d'une AMM « duplicate » qui a bénéficiée de réduction de frais de procédure (une AMM duplicate a un dossier plus léger, nous verrons cela dans les parties suivante).

Toutefois, la Commission a noté qu'un grand nombre d'acteurs ont soumis des demandes d'AMM sans les catégoriser en tant que « duplicate » au motif que les nouveaux produits n'entraient pas exactement dans la définition du « True duplicate », et ce, malgré qu'ils aient la même forme et la même substance active.

La Commission rappelle que les produits entrant dans le champ de l'article 82(1) ne peuvent donner lieu à une AMM « duplicate » seulement si les conditions de santé publique ou de co-marketing sont respectées. De ce fait, elle conseille au demandeur de consulter l'agence sur la nature de la demande à faire en cas de doute (exemple : un site de fabrication différent du produit initial pour les produit biologique).

Notons par ailleurs que le terme « True duplicate » a été supprimé du reste du nouveau communiqué de 2011.

Raison de santé publique :

Dans son annexe, la commission cite des exemples de raison acceptable du point de vue de la santé publique pour une demande de duplicate, et les procédures à suivre en cas de demande de ce type.

La mise à jour de 2011 vient apporter une nuance supplémentaire :
Une des raisons de santé publique avancée de manière récurrente est que souvent, l'arrivé d'un générique augmente le nombre de produit sur le marché et fait donc mécaniquement baisser les prix et augmente ainsi l'accessibilité du produit.

La commission explique que ce raisonnement ne peut pas être automatique et que le fait de dire que le nombre de produit va augmenter ne suffit pas à elle seul de garantir que l'accessibilité du produit va augmenter.
Le fait que le nouveau produit sera « le premier générique » peut donc être un argument valable à condition de justifier l'augmentation de l'accessibilité par des arguments poussés.

3.2.5. Nouveauté de la mise à jour de 2021[28]

3.2.5.1 Historique de la mise à jour

Du 18 mai au 10 septembre 2018, la Commission Européenne a lancé une consultation publique avec pour titre : « Consultation ciblée des parties prenantes sur les duplications d'autorisations de mise sur le marché pour les médicaments biologiques ».
Dans son explication[29], la Commission explique que depuis 2011, elle a identifié des problèmes potentiels concernant les AMM « duplicate » pour les médicaments biologiques utilisant le motif « premier générique ». La Commission soulève le risque d'effet anti-compétitif et donc de réduction d'accessibilité du médicament aux patients.
Elle propose notamment l'ajout d'une phrase expliquant que l'introduction du premier générique par le **titulaire du médicament biologique de référence** ne permet pas forcément l'amélioration de l'accessibilité, et qu'une étude au cas par cas sera nécessaire.

Le 23 octobre 2018 s'est tenu la réunion du comité pharmaceutique. Un document a alors été publié précisant les raisons et l'objectif de la consultation[30]. Il est très intéressant de consulter ce genre de document pour comprendre le raisonnement et le point de vue des différents acteurs lors de l'écriture d'un texte officiel.
Plusieurs points intéressants peuvent être relevés :

- Une remarque est inscrite à la fin de la première page du document :

"To be noted: Article 82 (1) concerns marketing authorisation applications submitted by an applicant regarding a medicinal product in respect of which a marketing authorisation has already been granted

[28] Disponible Annexe 9

[29] Disponible Annexe 10

[30] Disponible Annexe 11 et 12

***under the centralised procedure. There are no corresponding provisions in Directive 2001/83/EC that apply to the mutual recognition and decentralised procedures**."*

« A noter : L'article 82, paragraphe 1, concerne les demandes d'autorisation de mise sur le marché introduites par un demandeur concernant un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché a déjà été accordée dans le cadre de la procédure centralisée. ***Il n'y a pas de dispositions correspondantes dans la directive 2001/83/CE qui s'appliquent à la reconnaissance mutuelle et aux procédures décentralisées** »*

Remarque : La version originale anglaise est exceptionnellement écrite avec la version traduite pour permettre une lecture objective sans être influencée par des nuances de traductions pouvant être subjectives.

Cette phrase semble insignifiante, elle semble même être un détail dans le document. Toutefois, contrairement à ses apparences, **cette remarque est très importante**.

Elle permet de répondre à une question primordiale. Quel est le champ d'action de l'article 82(1) ? La réglementation CE 726/2004 établit les procédures pour avoir une AMM en Europe et instaure une agence européenne. La procédure décentralisée et de reconnaissance mutuelle[31] sont surtout détaillées dans la directive 2001/83/CE (Chapitre 4). Nous pouvions supposer que l'article 82 ne concernait donc que la procédure centralisée mais un flou pouvait subsister quant à la vision de la Commission sur ce point. Cette remarque que l'on peut trouver dans les documents de travail de la Commission permet donc de comprendre l'interprétation de la Commission sur ce sujet.

La Commission ne considère pas que l'article 82(1) est applicable directement à la procédure décentralisée et à la procédure de reconnaissance mutuelle.

Attention toutefois aux conséquences indirectes de cette article. Nous verrons dans la suite de cette thèse que la procédure centralisée est obligatoire dans un certain nombre de cas comme les médicaments biologiques. Il ne faut donc pas considérer qu'il suffit de passer par la procédure décentralisée pour ne pas être soumis à l'article 82(1).

[31] Voir 3.3.1.1.3.1 Types de base légale

- Le document soulève le point des duplicates biologique :

Il rappelle que la communication de 2011 explique que l'introduction du « premier générique » par le titulaire de l'AMM du médicament de référence peut permettre d'améliorer l'accessibilité d'un médicament car c'est habituellement le cas lorsque le premier générique entre sur le marché.

Il explique alors que depuis cette communication, plusieurs AMMs « duplicates » pour des médicaments chimiques ont été délivrées **avec la base légale « génériques »** sur la base de cette argument (« premier générique ») au titulaire de l'AMM du médicament de référence.

Le document nous apprend alors aussi que dans un cas, une AMM « duplicate » a été délivré à un produit biologique sur la base légale générique.

Ce dernier évènement a alors inquiété les laboratoires génériques car dans le cas des médicaments biologique, seul le laboratoire « originateur » a la possibilité de se baser sur la base légale générique. En effet, chez les biologiques, du fait de la nature même du produit, un autre laboratoire ne peut pas reproduire exactement le même produit[32], ce qui est une nécessité pour utiliser la base légale « générique ».

Ce monopole sur le duplicate générique par les laboratoires « originateurs » a soulevé des questions quant l'impact que cela pourrait avoir sur les prix au niveau national au sein de l'UE et aux effets anti-compétitifs potentiels.

La Commission souhaite donc avoir des retours d'expériences et des avis concernant les AMMs « duplicates » et leurs impacts. Les acteurs avaient jusqu'au 30 novembre 2018 pour envoyer leurs retours.

Le 7 novembre 2019, soit un peu plus d'un an plus tard, le comité pharmaceutique s'est à nouveau réuni pour discuter. Un document de travail de 11 pages résumant les différents retours envoyés au comité a alors été publié.[33]

Il est à noter que cette fois, ce document est un document de travail. Il est précisé donc par un astérisque que les informations présentées dans ce document ne représentent pas la position officielle de la Commission. Toutefois, il nous permet malgré tout d'avoir une idée du raisonnement effectué par

[32] Voir 3.3.1.1.3.7 Article 10(4) Biosimilaire

[33] Disponible Annexe 13

la Commission et surtout des arguments avancés par les différents acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Le document rappelle que le choix de la base légale utilisé pour une soumission d'AMM « duplicate » après qu'elle a été autorisé par la Commission est du ressort du demandeur.

Le document rappelle que l'article 82(1) concerne les demandes d'AMM **centralisée seulement** (comme le document de 2018) :

"To be noted: Article 82 (1) concerns marketing authorisation applications under the centralised procedure. There are no corresponding provisions in Directive 2001/83/EC that apply to nationally authorised products"

9 autorités de santé de pays membres et 10 représentants de l'industrie pharmaceutiques ont fait des retours (4 représentants les originateurs, 4 représentants les génériqueurs, 1 association de patients, 1 association de professionnels de santé).

Le document rappelle que la communication de 2011 n'apporte pas de précision spécifique aux produits biologiques et/ou biosimilaires. Il rappelle à nouveau les risques de monopole posés par le titulaire de l'AMM du produit initial d'un duplicate « générique » quant à la compétitivité. Il propose ensuite un texte modifié et invite les pays membres à commenter et faire un retour d'expérience concernant les duplicates biologiques.

L'annexe du document résume les retours de la consultation. L'annexe comporte ces parties :

- Objectif de la consultation
- Profils des répondants
- Principaux arguments utilisés par les répondants :
    - Favorable à un contrôle plus strict des génériques de médicaments biologiques (ici nommés « autobiologiques »)
    - Contre un contrôle plus strict des génériques de médicaments biologiques (ici nommés « autobiologiques »)
- Retours d'expérience et commentaires des pays membres

Les arguments favorables à un contrôle plus stricte sont majoritairement soutenus par les autorités compétentes des pays membres, les représentants de l'industrie générique, les associations de patients et les associations de professionnels de santé.

Les arguments contre un contrôle plus stricte sont soutenus par les représentants de l'industrie originateur.

Cette consultation mènera à une mise à jour de la communication.

3.2.5.2 Mise à jour de 2021

En mars 2021, la Commission publie une mise à jour de la communication.

La communication rappelle qu'elle « vise à fournir des orientations à l'attention des personnes qui souhaitent introduire une demande de double autorisation de mise sur le marché. Elle rappelle aussi que les documents d'orientation ne sont pas juridiquement contraignants, que la présente communication se fonde sur l'interprétation par la Commission de l'article 82, paragraphe 1, du règlement (CE) no 726/2004, et qu'en cas de doute, il convient de se référer aux directives et règlements pertinents de l'Union européenne. En outre, elle rappelle que seule la Cour de justice de l'Union européenne est habilitée à donner une interprétation authentique du droit de l'Union.

La structure du document est la suivante :

- Avant-propos
- Considérations générales
- Demandes d'autorisation de mise sur le marché relevant de l'article 82, paragraphe 1
    - *Demandes ne relevant pas de l'article 82, paragraphe 1*
    - *Demandes relevant de l'article 82, paragraphe 1*
- Validation par l'Agence des demandes de double autorisation de mise sur le marché
- Autorisation par la Commission en vue de la soumission d'une demande de double autorisation de mise sur le marché
- Exigences à vérifier pour toute demande de double autorisation de mise sur le marché
- ANNEXE :
    - Appréciation par la Commission des raisons de santé publique et de co-marketing
        - A. Raisons de santé publique
        - B. Raisons de co-marketing
    - Modèle d'information d'informations qu'un demandeur doit fournir à la Commission européenne

Certains changements notables par rapport à la version de 2011 sont :

- Des tournures de phrases différentes mais qui ne changent pas le sens des phrases
- **La référence de manière explicite au médicament biologique**
- Une explication précise du fait qu'être « premier générique » ne confère pas automatiquement le droit d'avoir un duplicate avec une citation explicite du médicament biologique.

- L'ajout d'un modèle de formulaire avec la liste des informations à communiquer à la Commission avant une demande de duplicate

Nous remarquons donc qu'en réalité, il n'y a pas de changement radical excepté l'ajout claire et sans ambiguïté du médicament biologique dans le champ de l'article 82(1) qui doit clairement justifier sa raison de santé publique.

Ce document, outre le fait de clarifier le cas des médicaments biologique, nous a surtout, pour cette thèse, permis de clarifier le champ de l'article 82(1) qui n'est donc pas applicable aux procédures décentralisées et à la reconnaissance mutuelle.

3.3. Aspect réglementaire et législatif

3.3.1. Base juridique

3.3.1.1 Introduction

La réglementation régissant les Autorisations de Mise sur le Marché des médicaments au sein de l'Union Européenne se base sur plusieurs directives et réglementations.

Les deux principaux textes incontournables sont :

- 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 »[34]
- Le « RÈGLEMENT (CE) N° 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments »[35]

3.3.1.1.1 Le choix de la procédure

3.3.1.1.1.1 Les procédures existantes

Pour soumettre une demande d'AMM, les laboratoires ont la possibilité de choisir la procédure d'enregistrement la plus adaptée à leur produit et à leur besoin.

Il existe principalement quatre principales procédures :

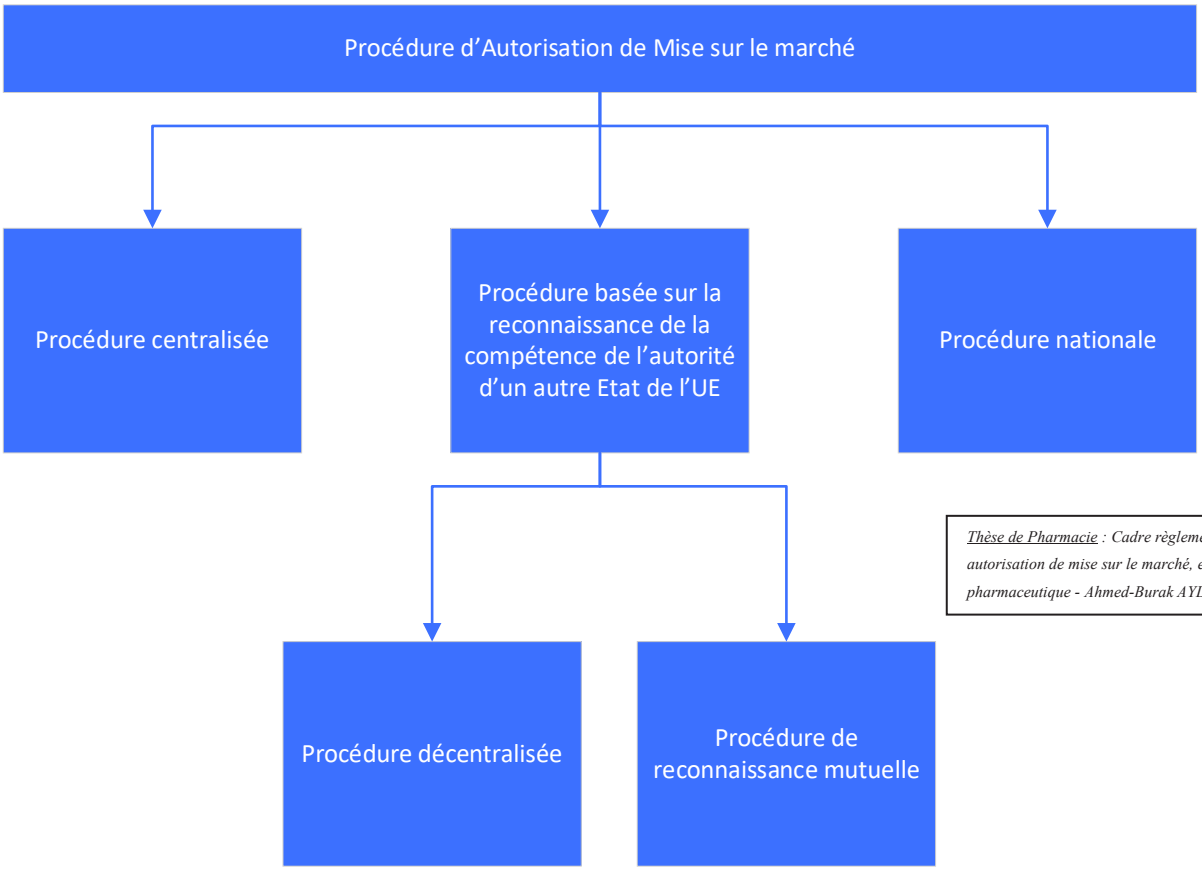
1) La procédure centralisée
2) La procédure décentralisée
3) La procédure nationale

[34] Disponible Annexe 14

[35] Disponible Annexe 15

4) La procédure de reconnaissance mutuelle

Voici un schéma résumant les possibilités de choix de procédure pour demander une AMM :



Thèse de Pharmacie : Cadre règlementaire de la deuxième autorisation de mise sur le marché, et intérêt pour l'industrie pharmaceutique - Ahmed-Burak AYDOGMUS - 2023

Aujourd'hui, certaines de ces procédures peuvent être obligatoire dans certaines situations.

3.3.1.1.1.2 Cas de la procédure centralisée

Elle est obligatoire pour [36] [37]:

1) Un médicament contenant une **nouvelle substance active** ayant pour objectif de traiter :
    - Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)
    - Un cancer
    - Le diabète
    - Une maladie neurodégénérative
    - Un dysfonctionnement auto-immun et autres dysfonctionnements immunitaires
    - Les maladies virales
2) Les médicaments issus de biotechnologie (plus communément appelé les médicament biologiques)
3) Les médicaments de thérapie avancée, tels que la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire
4) Les médicaments orphelins
5) Les médicaments vétérinaires utilisés comme activateurs de croissance ou de rendement

3.3.1.1.1.3 Cas de la procédure décentralisée/Procédure de reconnaissance mutuelle

Dans un souci d'harmonisation des AMMs au niveau européen, un Etat se doit de refuser d'étudier une demande d'AMM si un produit est déjà approuvé ou en cours d'étude dans un Etat membre.[38]

---

[36] EMA, « Authorisation of Medicines », Text, European Medicines Agency, 17 septembre 2018, archivé le 04 février 2023, https://web.archive.org/web/20230204143309/https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines

[37] RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments - Article 3 (1) + annexe I + article 3(2) , version du 28 janvier 2022, archivé le 20 novembre 2022, https://web.archive.org/web/20221120034759/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20220128&from=EN

[38] DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain - Article 17 et 18, version du 26 mai 2021, archivé le 4 février 2022, https://web.archive.org/web/20230204144901/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20210526&from=EN

Pour utiliser la procédure décentralisée, le produit doit donc :

1) Ne pas avoir déjà été autorisé dans un pays européen

ET

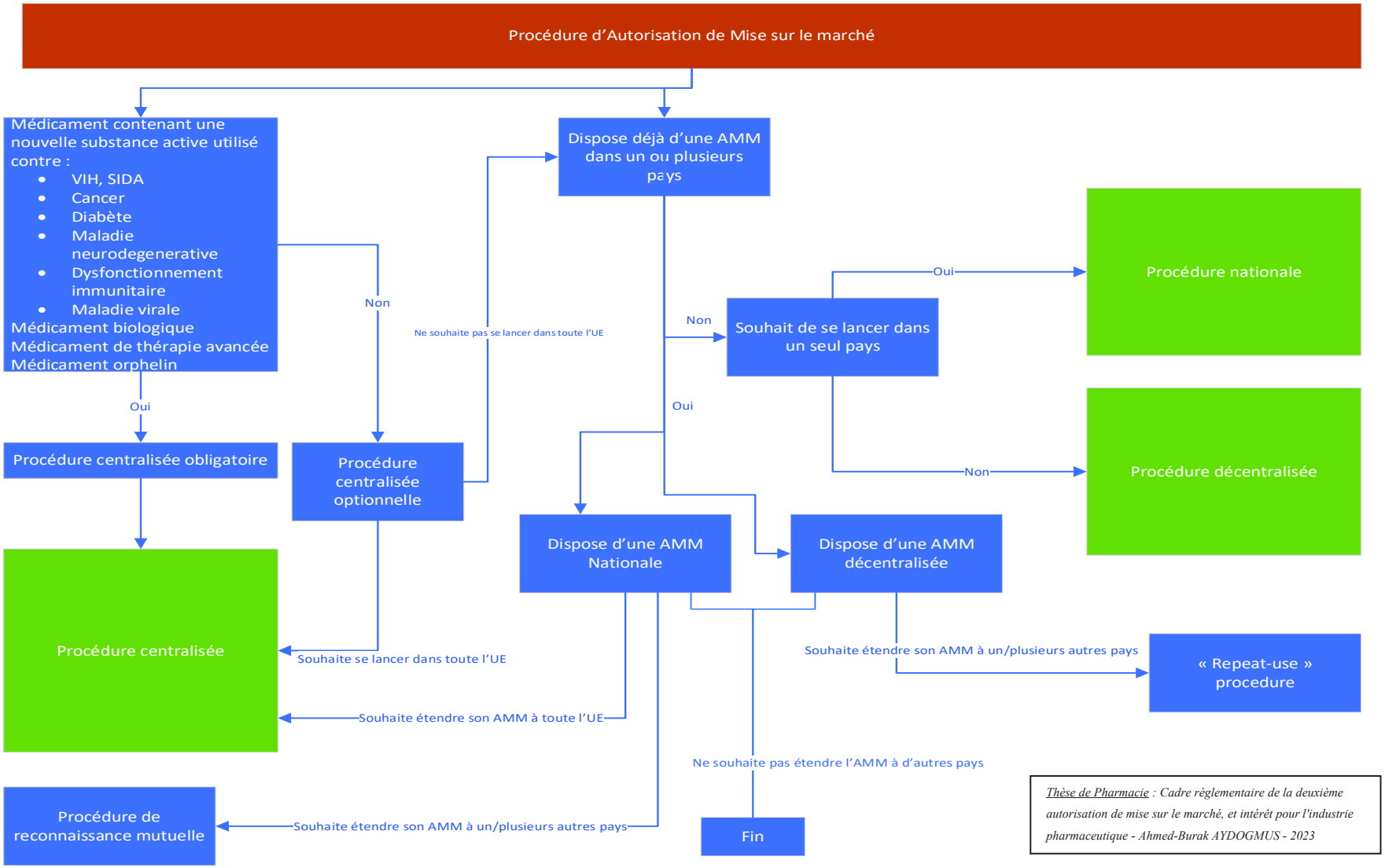
2) Ne pas faire partie des produits ayant obligation d'utiliser la procédure centralisée (cf. paragraphe précédent).

Dans le cas où le produit dispose déjà d'une AMM dans au moins un pays de l'Union Européenne, le pays peut étendre l'AMM du produit en utilisant :

- La procédure de reconnaissance mutuelle pour étendre une procédure nationale
- Le « Repeat-use procedure » pour étendre une DCP ou MRP à d'autres pays n'y ayant pas été inclus initialement.

3.3.1.1.1.4 Choix de procédure : arbre décisionnel

Voici un deuxième schéma sous forme d'arbre décisionnel aidant à choisir la bonne procédure en fonction de la nature du produit :



Thèse de Pharmacie : Cadre règlementaire de la deuxième autorisation de mise sur le marché, et intérêt pour l'industrie pharmaceutique - Ahmed-Burak AYDOGMUS - 2023

3.3.1.1.2 Propriété intellectuelle

Le développement d'un médicament prend du temps, coûte chère et présente des risques d'échecs. Les financiers doivent avoir la garantie que leurs investissements vont leur rapporter de l'argent. Le médicament doit donc être rentable.

Le développement d'un médicament prend en moyenne une dizaine d'année – environ un candidat médicament sur dix mille sera développé jusqu'à commercialisation[39]

[39] « Synergie Lyon Cancer : Le parcours du médicament. Recherche et développement des médicaments contre le cancer », consulté le 2 novembre 2022, archivé le 26 janvier 2023, https://web.archive.org/web/20230126212929/https://www.synergielyoncancer.fr/les-enjeux/le-parcours-du-medicament

Il existe donc en Europe plusieurs types de protections intellectuelles qui vont permettre aux laboratoires d'avoir une exclusivité et un monopole de commercialisation de leurs produits pharmaceutiques durant un temps limité :

- Le Brevet
- Le Certificat de Protection Complémentaire
- La Protection Réglementaire

3.3.1.1.2.1 Le brevet

Le brevet protège une découverte pour une durée de 20 ans à partir de sa découverte. Dans le domaine pharmaceutique, diverses choses comme une molécule, un procédé de fabrication, une forme pharmaceutique ou encore parfois une indication peut être brevetable. Elle permet alors au laboratoire d'avoir un monopole sur la vente de ce produit.

Notons toutefois que ce n'est pas parce que l'on a fait une découverte et que celui-ci a été breveté que le laboratoire peut immédiatement commencer à rentabiliser ses coûts de recherches. Il se passe souvent des années entre un brevet et la commercialisation d'un produit basé sur ce brevet.

Dans le monde du médicament, l'AMM peut être considérée comme la date de début d'exploitation commerciale d'un produit. La durée moyenne entre le premier brevet d'un médicament et son AMM varie entre 8 et 12 ans (ordre de grandeur).

Au vu des coûts de recherche et développement élevés, les 8 à 12 ans d'exploitation commerciale avec exclusivité peuvent parfois être insuffisant pour absorber les coûts de R&D et offrir aux investisseurs un retour sur investissement.

L'UE permet donc d'avoir une protection brevetaire supplémentaire exclusive aux médicaments appelée « Certificat de Protection Complémentaire ».

3.3.1.1.2.2 Certificat de Protection Complémentaire

Le CCP (Certificat de Protection Complémentaire) ou SPC (Supplementary Protection Certificate) en anglais, est une protection supplémentaire brevetaire :

- Elle n'existe qu'au sein de l'UE
- Sa durée **maximale** est de 5 ans
- Elle est accordée par le pays européen. Il n'y a pas de centralisation. Il faut donc la demander pays par pays.

Calcul de la durée du CCP :

Le CCP peut être accordé à un brevet que le laboratoire va choisir (celle qu'il va considérer comme solide et inattaquable). Pour calculer la durée du CCP, il faudra alors se baser sur :

- La date du brevet
- La date de l'AMM

Dans le calcul, il faut garder en tête deux règles :

- La durée de commercialisation exclusive (brevetaire) ne peut pas dépasser 15 ans.[40]
- La durée du CCP ne peut pas dépasser 5 ans.

La commercialisation commence à la date de l'AMM, l'exclusivité à la date du brevet et dure 20 ans.

La durée entre l'AMM et la fin du brevet (étendue avec le CCP) ne doit donc pas dépasser 15 ans. Si tel est le cas, le CCP devra donc être réduit en conséquence.

Prenons deux exemples imaginaires :

- Le produit X a son brevet déposé le 01/01/1999. Il expirera donc le 01/01/2019. Il a fallu 8 années de R&D depuis ce premier brevet pour le commercialiser et avoir son AMM le 01/01/2007.
  Du 01/01/2007 au 01/01/2019, le laboratoire pourra avoir 12 années d'exclusivité commerciale conférée par son brevet.
  Le CCP peut permettre une exclusivité de maximum 15 années. Ici, le CCP sera donc de 2 ans (15 – 12 = 3 années).
  Le laboratoire perdra donc son exclusivité (brevetaire) le 01/01/2022 au lieu du 01/01/2019.
- Le produit Y a son brevet déposé en 01/01/1995. Il expirera donc le 01/01/2015. Il a fallu 13 années de R&D depuis ce premier brevet pour le commercialiser et avoir son AMM le 01/01/2008.
  Du 01/01/2008 au 01/01/2015, le laboratoire pourra avoir 7 années d'exclusivité commerciale conférée par son brevet.

---

[40] RÈGLEMENT (CE) No 469/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments, version du 1 juillet 2019, archivé le 4 févier 2023, https://web.archive.org/web/20230204150325/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R0469-20190701&from=EN

Le CCP peut permettre une exclusivité de maximum 15 années. Les 7 années ne dépassant pas la limite de 15 années, le CCP durera 5 années.
Le laboratoire perdra donc son exclusivité (brevetaire) le 01/01/2020 au lieu du 01/01/2015.

Voici ci-dessous une image plus visuelle des différents cas possible :

* ECIPE Policy Brief #4/2017 based on Pharmaceutical Compliance Monitor (2013)

3.3.1.1.2.3 Protection réglementaire

Au sein de l'Union Européenne, il existe aussi une autre forme de protection appelé « Protection Réglementaire ».

Elle existe **en parallèle** des autres protections (brevet, CCP etc.) c'est-à-dire que l'existence ou non de de ces autres protections n'influe pas sur la protection réglementaire et elle n'est valable qu'au sein de l'Union Européenne.

Elle offre 10 ans d'exclusivité au détenteur de l'AMM à partir de la date d'AMM.

Pour être plus précis, elle offre 8 + 2 (+ 1 ans éventuelle) de protection :

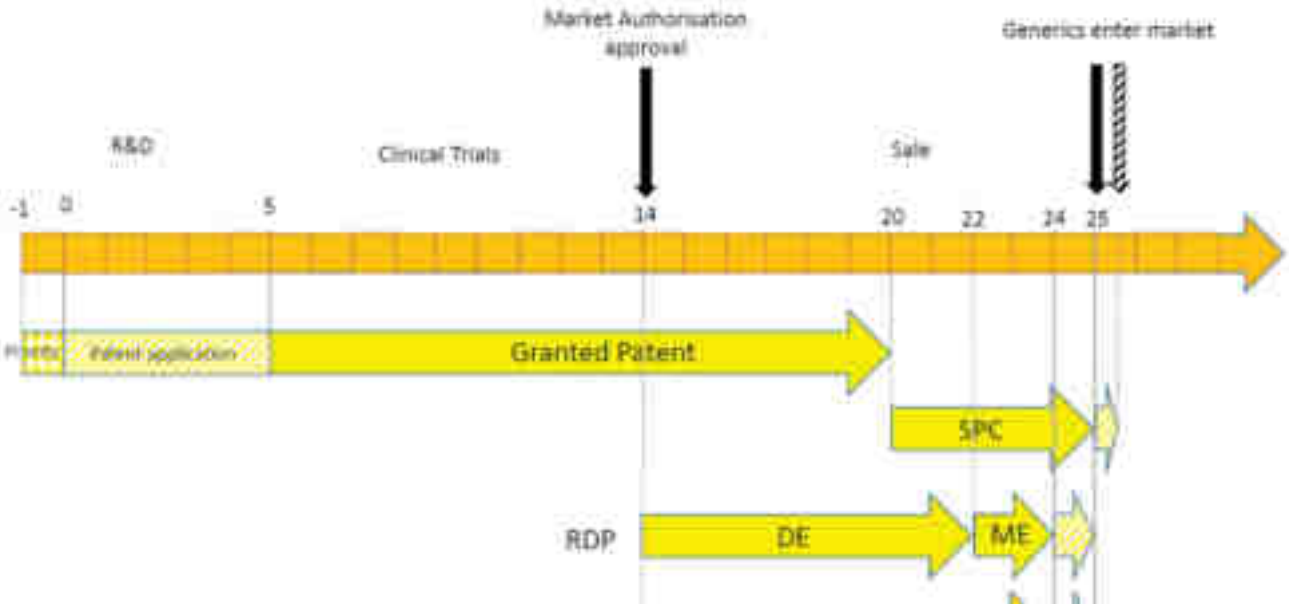
- 8 ans de « Data Protection » : Durant cette période, les laboratoires génériqueurs et biosimilaires ne peuvent pas soumettre leur produit en suivant une procédure abrégée[41] à l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ils n'auront donc pas d'approbation et ne pourrons pas commercialiser leur produit durant cette période.

- 10 ans de « Market Protection » (8+2 ans) : Une fois la « Data protection » terminée, soit 8 ans après l'AMM du produit de référence, les concurrents peuvent soumettre une demande d'AMM en suivant une procédure abrégée et obtenir l'approbation du médicament par l'EMA. Toutefois, ils ne pourront commencer à commercialiser leur produit que 10 ans après l'AMM du produit de référence. Nous appelons cette période 10 ans la Market Protection.

- Il y a une possibilité d'étendre la « Data Protection » ou la « Market Protection » d'un an supplémentaire dans des cas particuliers (par exemple une nouvelle indication apportant une amélioration significative de traitement).

3.3.1.1.2.4 Schéma globale

Le schéma ci-dessous résume les différentes formes de protections abordées ci-dessus en prenant l'exemple d'un médicament approuvé après 14 ans de recherche et développement :



[41] Voir 3.3.1.1.3.4 Procédure abrégée : introduction

3.3.1.1.3 Choix de la base légale

3.3.1.1.3.1 Types de bases légales

Les différentes voies d'accès à une AMM Européenne (procédure centralisée etc.) signifient seulement que l'interlocuteur et les façons de déposer sa demande changent.

Cela ne signifie en aucun cas que les exigences en matière de sûreté, qualité et efficacité peuvent différer selon la procédure choisie.

Une AMM Européenne se doit donc de se conformer à des bases légales harmonisées quelques soit la procédure choisie.

Ces bases sont définies par d'autres articles de la directive 2001/83/CE. Pour une demande concernant :

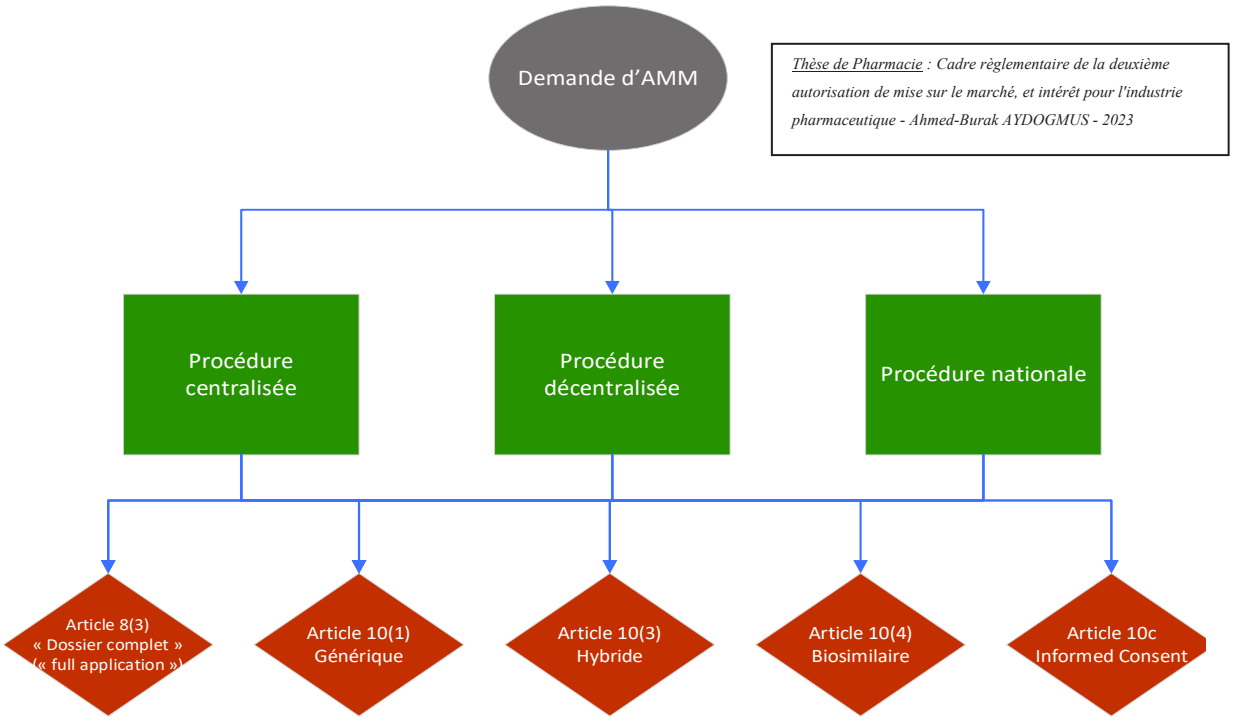
- Un « nouveau produit », se référer à l'article 8(3)
- Un produit dit « générique », article 10(1)
- Un produit dit « hybride », article 10(3)
- Un produit « biosimilaire », article 10(4)
- Une demande dite « Informed Consent », article 10c

Il existe d'autres types de demandes telles que :

- « Well established use application » régie par l'article 10a
- « Fixed dose combination (components already authorised separately) application », article 10b

Toutefois nous n'allons pas développer ces deux derniers types de demande dans cette thèse pour ne pas digresser du sujet principal.

Voici ci-dessous un schéma récapitulant les différentes bases légales sur lesquelles peuvent se fonder une demande d'AMM en Europe :



3.3.1.1.3.2 Dossier CTD

3.3.1.1.3.2.1 Historique

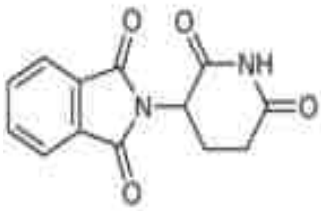
i. Les scandales sanitaires

Il faut savoir qu'avant la seconde guerre mondiale, pour commercialiser un médicament, les fabricants n'avaient pas à obtenir d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il n'y avait donc pas nécessité d'effectuer d'essais cliniques rigoureux pour démontrer l'efficacité et l'innocuité d'un produit.[42]

La nécessité d'une solide législation encadrant la commercialisation des médicaments a commencée à se faire sentir dès le milieu du XIXème siècle.

Les scandales et tragédies pharmaceutiques qui ont marqués cette période ont largement contribué et motivé ce besoin. Nous pouvons notamment citer le tristement célèbre désastre du thalidomide.

[42] Historique du Distilbène DISTILBÈNE - DES France, consulté le 24 octobre 2022, archivé le 4 février 2023, https://web.archive.org/web/20230204151252/https://www.des-france.org/distilbene/historique-de-la-molecule/



*Deux conteneurs en métal contenant chacun 12*100 mg de "Distaval Forte" (thalidomide) fabriquée par The Distillers CO. Ltd.*

La thalidomide a notamment été commercialisé en tant que sédatif aux femme enceintes pour combattre la nausée du matin durant les années 1950-1960.[43]

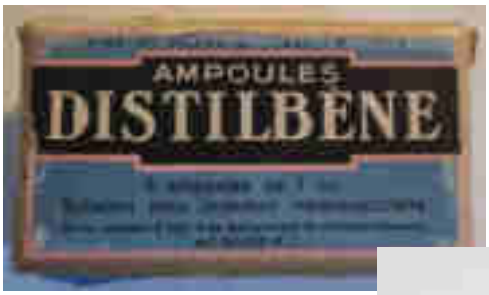
On découvrira plus tard que le médicament présente des propriétés tératogènes. On estime à 15000 le nombre d'enfants nés avec des malformations due à la thalidomide, sans compter les enfants morts avant la naissance, mort-nés ou décédés peu après la naissance en raison des malformations graves.[44]

Enfant né avec des malformations congénitales du fait de la prise de thalidomide pendant la grossesse

[43] « Qu'est-ce que la thalidomide? | Thalidomide », consulté le 9 novembre 2017, archivé le 4 février 2023, https://web.archive.org/web/20230204151753/https://thalidomide.ca/quest-ce-que-la-thalidomide/

[44] « Qu'est-ce que la thalidomide? »

Un autre médicament, le diéthylstilbestrol, a été prescrit à environ 200 000 femmes en France entre 1948 et 1977 pour « prévenir les fausses-couches ». Les propriétés tératogènes de ce médicament ont notamment causé malformations génitales, problèmes d'infertilité, des grossesses compliquées, des cancers du col de l'utérus, du vagin et du sein chez les filles ayant été soumis à cette molécule.[45]



« Il nous incombe de voir à ce que ces victimes (de la thalidomide) reçoivent les meilleurs soins possibles, de subvenir, dans toute la mesure du possible, à leurs besoins et de faire tout ce qui est en notre pouvoir afin d'éviter qu'une telle tragédie ne puisse se reproduire. »

L'Honorable J .W. Monteith, ministre canadien de la Santé et du Bien-Être, 29 janvier 1963

[45] « Le scandale du Distilbène », LExpress.fr, consulté le 25 novembre 2022, archivé le 4 février 2023, https://web.archive.org/web/20230204152718/https://www.lexpress.fr/sciences-sante/sante/le-scandale-du-distilbene_1626625.html

A la suite de ces effets indésirables graves non détectés durant les essais cliniques, la pharmacovigilance fera ses premiers pas en 1973 pour s'officialiser en 1976.[46]

L'AMM apparait en France sous le régime de Vichy d'abord sous le nom de « Visa » en 1941, puis prendra le nom d'AMM en 1967.[47][48]

En parallèle du développement national des législations, l'Europe se dote aussi de son propre arsenal juridique.

La directive 65/65/CEE[49] du Conseil du 26 janvier 1965 met en place une autorisation de mise sur le marché pour toute spécialité pharmaceutique commercialisée en Europe.

Les grandes régions du monde renforcent aussi leur législation.

---

[46] « Historique – Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne-Franche-Comté », consulté le 24 octobre 2022, archivé le 4 février 2023, https://web.archive.org/web/20230204153211/https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/pharmacovigilance/historique/

[47] L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique (article paru dans la Revue Française des Affaires Sociales, n°4, octobre-décembre 2001), consulté le 25 octobre 2022, archivé le 4 février 2023, https://web.archive.org/web/20230204153955/http://genet.univ-tours.fr/gen002300/DONNEES/biotechs-rouges/Les%20agences%20de%20securite%20sanitaire/Produits%20de%20sant%E9/L%92autorisation%20de%20mise%20sur%20le%20march%E9%20du%20m%E9dicament%20Une%20d%E9cision%20administrative.pdf

[48] Loi du 11 septembre 1941 RELATIVE A L'EXERCICE DE LA MEDECINE - Journal officiel de l'Etat français. Lois et décrets (imprimé à Vichy) (version papier numérisée) n° 0262 du 20/09/1941 », Disponible Annexe 2

[49] Publications Office of the European Union, « Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, CELEX1 », Website (Publications Office of the European Union, 26 janvier 1965), archivé le 4 février 2023, https://web.archive.org/web/20230204155454/https://op.europa.eu/o/opportal-service/download-handler?identifier=a761f2b9-d398-4fc5-a2fe-f1f7bebdb9b4&format=pdfa1b&language=fr&productionSystem=cellar&part=

Aux Etats-Unis, l'amendement Kefauver-Harris de 1962 écrit à la suite du scandale thalidomide renforce grandement les pouvoir de la FDA (US Food and Drug Administration), l'autorité du médicament des Etats-Unis.[5051]

Ce texte permettra et demandera à la FDA notamment de[52] :

- Exiger aux fabriquant de prouver l'efficacité des médicaments avant de les commercialiser
- Demander de rapporter tout effet secondaire grave détecté
- Mettre en place des essais cliniques conduit par des experts qualifiés
- D'approuver ou non des AMM sous 180 jours
- Pouvoir faire une analyse rétrospective de l'efficacité du médicament après commercialisation
- D'avoir mandat pour contrôler les publicités des médicaments

Au Japon, ce sera surtout la tragédie liée à la prise de clioquinol qui motivera entre autres le renforcement des législations pharmaceutiques. Le clioquinol approuvé au Japon en 1953 pour le laboratoire Ciba-Geigy pour traiter des nausées provoque à haute dose le syndrome SMON (venant de

Image : New internationalist - https://newint.org/features/1981/01/01/devils

[50] Vanessa Burrows, « Milestones of Drug Regulation in the United States », archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20221203205639/https://www.fda.gov/media/109482/download

[51] PUBLIC LAW 87-781-.OCT. 10,1962, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205133918/https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-76/pdf/STATUTE-76-Pg780.pdf

[52] Kefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development - FDA Consumer Health Information - October 2012, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205134340/https://www.gvsu.edu/cms4/asset/F51281F0-00AF-E25A-5BF632E8D4A243C7/kefauver-harris_amendments.fda.thalidomide.pdf

l'anglais Subacute-Myelo-Optic-Neuropathy = névropathie myélo-optique subaiguë). On estime à 11000 le nombre de victime. [53][54]

La législation Japonaise se formalisera en 1960 avec la « Pharmaceutical affairs Law (PAL) » du 10 Août 1960 et se renforcera par des amendements jusqu'à aujourd'hui. Pour avoir une idée de l'augmentation de l'exigence : le dossier de soumission de Pfizer pour l'hydroxyzine injectable contenait 88 pages en 1965. Le dossier le plus récent contient plus de 2430 pages.[55]

ii. Création de l'ICH et du CTD

Nous avons donc assisté à une augmentation progressive des lois et réglementations encadrant la commercialisation des produits pharmaceutiques durant les années 1960-1970 pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Toutefois, le besoin d'harmonisation s'est peu à peu fait sentir dans le monde.

Les trois grandes régions que sont l'Europe, les Etats-Unis et le Japon ont alors entamé des discussions pour parvenir à cet objectif.

En avril 1990, l'ICH (International Conférence of Harmonisation) a alors été créé lors d'une réunion de l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industrie and Association) à Bruxelles.[56]

Parmi les créations de cette structure se trouve le dossier CTD (Common Technical Document).

---

[53] Jack W. Reich, « Drug Regulatory Affairs and Pharmaceutical Research and Development in Japan 1960–1985 », *Drug Development and Industrial Pharmacy* 12, nº 1-2 (janvier 1986): 1-51, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205134931/https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03639048609048019

[54] « The Devil's Alternative », New Internationalist, 1 janvier 1981, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205135254/https://newint.org/features/1981/01/01/devils

[55] Institute of Medicine (US) Committee on Technological Innovation in Medicine, Annetine C. Gelijns, et Ethan A. Halm, *Japan's Pharmaceutical Industry Postwar Evolution*, *The Changing Economics of Medical Technology* (National Academies Press (US), 1991), archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205135709/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234305/

[56] « ICH Official web site : ICH », archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205140156/https://www.ich.org/page/history

3.3.1.1.3.2.2 Description du dossier CTD[57] [58]

i. Qu'est-ce que le dossier CTD ?

Initialement, chaque régions/pays avait leur propre format de soumission de dossier AMM.

Le format CTD (Common Technical Document) est un format international de soumission du dossier de demande d'AMM commun aux trois régions de l'ICH : l'Europe, le Japon et les Etats Unis.

Ce format est obligatoire dans ces régions et a pour intérêt et but d'optimiser les ressources et le temps consacré à la préparation du dossier et de faciliter les échanges et la communication entre les autorités compétentes.

Le CTD ne donne pas d'information sur le contenu du dossier nécessaire ou le type d'étude nécessaire pour réussir à avoir une approbation. Il définit l'organisation des données de qualité, de sécurité et d'efficacité à fournir pour une évaluation optimale.

Des exigences régionales peuvent être demandées, le dossier ne sera donc pas identique à chaque région.

En Europe, le dossier CTD est demandé quel que soit la procédure utilisée (Procédure centralisée, Décentralisée, Reconnaissance mutuelle, ou Nationale) ou la base légale choisie (full application, générique, biosimilaire etc.).

[57] Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use, archivé le 17 janvier 2023, https://web.archive.org/web/20230117104846/https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ctd_05-2008_en_0.pdf

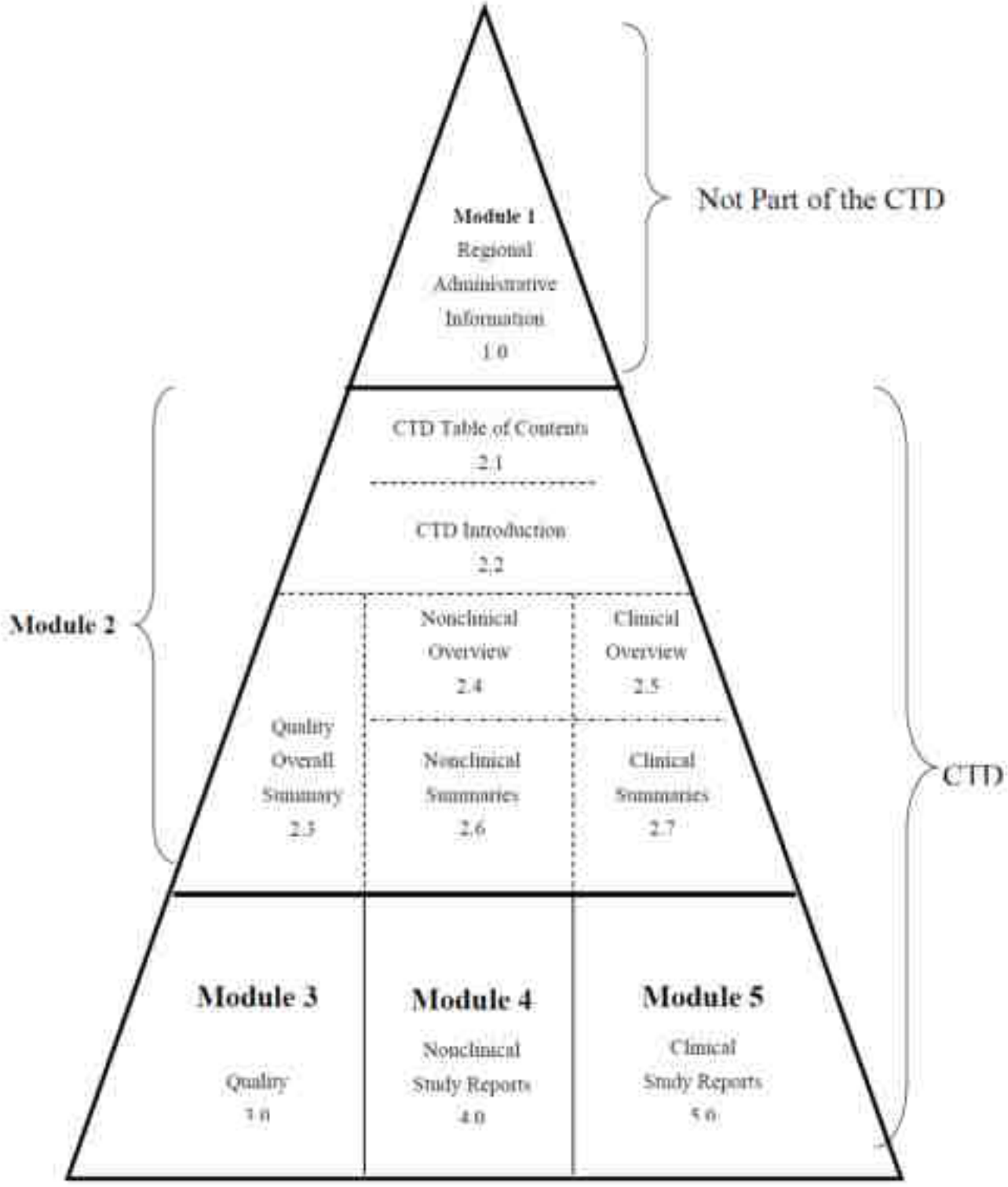
[58] Aurélie Feroyard, « Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marche d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe » - 16 juin 2014, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205141755/https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013/document

ii. Organisation du dossier CTD

L'organisation du dossier CTD est décrite dans la guideline M4 ICH intitulée « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain ».[59]

Le dossier contient 5 modules :

[59] « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits_pharmaceutiques à usage humain », archivé le 23 janvier 2023, https://web.archive.org/web/20230123153901/https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4__Guideline.pdf



Structure du format CTD[60]

[60] Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use, archivé le 17 janvier 2023, https://web.archive.org/web/20230117104846/https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ctd_05-2008_en_0.pdf

. Le Module 1

Le module 1 ne fait pas à proprement parler partie du dossier CTD. Il contient les informations administratives du dossier et change en fonction du pays/région où l'on fait la demande.

Il contient notamment[61] (et pas exclusivement) :

- Une lettre de couverture
- Un sommaire
- Un formulaire de demande [62]
- Informations produit (Résumé des caractéristiques produit, emballage, notice etc.)
- Informations sur les experts Qualité, Non-Clinique, Clinique (déclaration signé, formation, diplôme, activités professionnelles etc.)
- Exigences spécifiques au type de demande (Générique, Biosimilaire, AMM conditionnelle, Protection réglementaire etc.)
- Evaluation du risque environnemental
- Information éventuelle si médicament orphelin
- Information liée à la Pharmacovigilance
- Information liée aux essais-cliniques
- Information liée au statut pédiatrique

. Le module 2

Le module 2 commun à chaque région va présenter un résumé des différentes parties.

Elle va notamment contenir :

- Un sommaire du CTD c'est-à-dire des modules 2 à 5 (module 2.1)
- Une introduction (module 2.2)
- Un résumé global de qualité (module 2.3)
- Un résumé détaillé non-clinique (module 2.4)
- Un résumé détaillé clinique (module 2.5)

---

[61] Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use, archivé le 17 janvier 2023, https://web.archive.org/web/20230117104846/https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ctd_05-2008_en_0.pdf

[62] « eSubmission: eAF », archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205142830/https://esubmission.ema.europa.eu/eaf/index.html - Aussi disponible Annexe 16

- Un résumé clinique (module 2.6)
- Un résumé clinique (module 2.7)

. Le module 3

Le module 3 commun à chaque région va présenter les données de qualité.

. Le module 4

Le module 4 commun à chaque région va présenter les études non-cliniques c'est-à-dire les études animales qui rapportent notamment de l'activité pharmacologique, de la pharmacocinétique et de la toxicité.

. Le module 5

Le module 5 commun à chaque région contient les informations cliniques c'est-à-dire les informations recueillit lors des essais sur l'Homme. Cette partie présentera alors notamment les informations relatives à la biopharmaceutique, pharmacocinétique, pharmacodynamie, la sécurité et l'efficacité et à la pharmacovigilance.

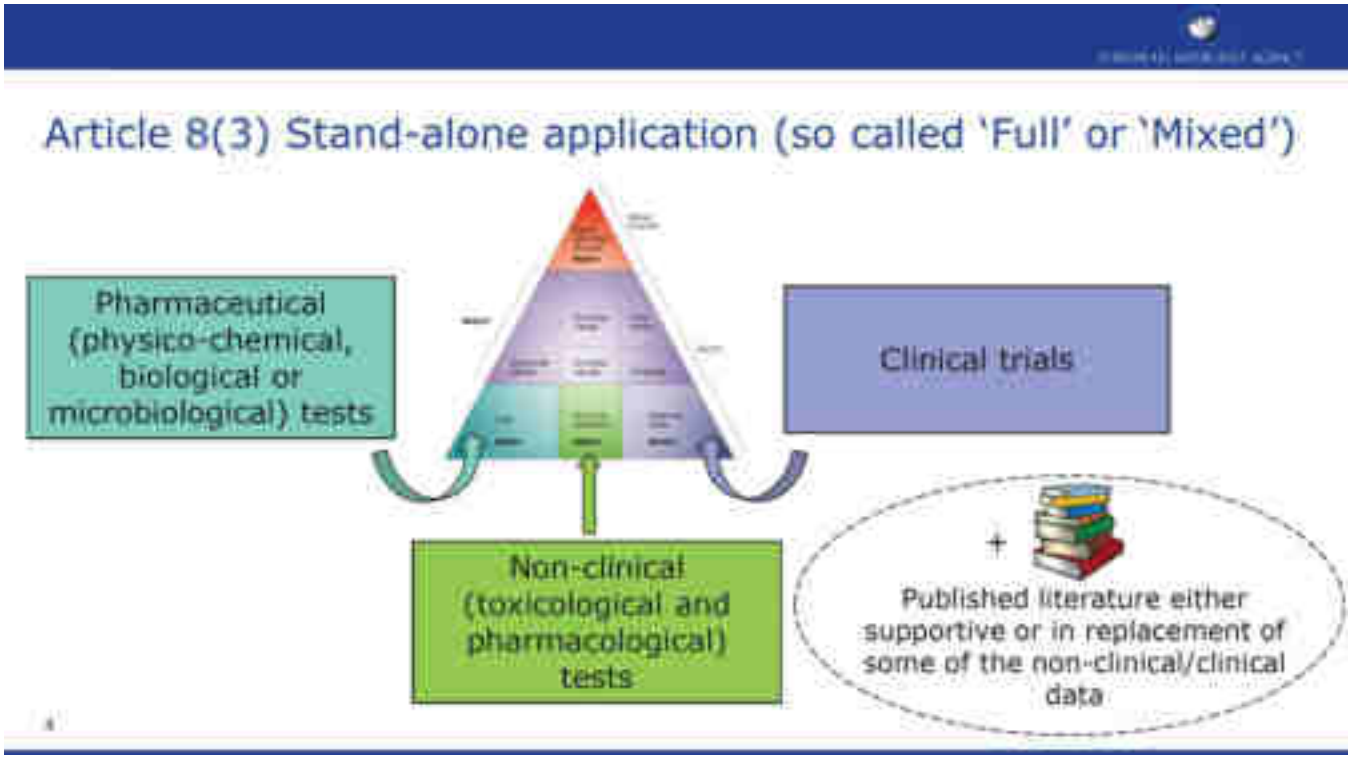
. Autres informations

Les demandeurs doivent aussi respecter les différentes guidelines en fonction des régions sur la façon de présenter certain document. Par exemple, pour l'Europe, une guideline concernant le RCP existe ayant pour titre « A GUIDELINE ON SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) » datant de 2009. Les différentes guides pour aider à la rédaction de ce dossier peuvent-être trouvés à l'adresse internet suivant :

https://web.archive.org/web/20221202031814/https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en

3.3.1.1.3.3 Article 8(3) Full application "Stand alone application"

On entend par demande d'AMM « Stand alone » ou « Full », une demande « complète » c'est-à-dire lorsque le demandeur génère et soumet un dossier complet, sans dérogation d'une partie du dossier CTD. Cette base légale est à mettre en contraste avec les autres types qui permettent parfois d'être exempté de certaines parties. Nous verrons dans les prochaines parties lesquelles.



Présentation d'un dossier CTD pour une demande "stand-alone"[63]

Le demandeur doit générer ses propres données qualités, non-cliniques et cliniques pour défendre son dossier. Il est toutefois possible que certaines de ces données soient remplacées ou supportées par de la littérature scientifique publique.

Une demande basée sur un dossier complet avec des données générées par le demandeur est appelée donc « full application ». Cependant, pouvant être supportée par des données de la littérature, elle est aussi parfois appelée « Mixte application ».

En pratique, il est parfois possible d'être exempté de certains tests et essais mais cela doit être justifié. Une des justifications la plus simple peut-être par exemple lorsque cette possibilité est inscrite dans une guideline produit. Si tel est le cas, une simple référence à cette guideline est alors suffisante.

Dans d'autres cas, une justification plus étayée sera nécessaire.

[63] Legal basis & types of approvals - EMA, archivé le 3 juillet 2022, https://web.archive.org/web/20210703134312/https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-legal-basis-types-approvals-s-prilla_en.pdf

3.3.1.1.3.4 Procédure abrégée : introduction

Contrairement à la base légale de l'article 8(3) qui demande un dossier complet, il existe des procédures dites « abrégées » qui permettent d'être exempté de soumettre certaines parties du dossier CTD en faisant référence au dossier d'un produit déjà existant que l'on appelle « Produit de référence ». Ces procédures permettent au laboratoire de faire des économies de recherche et développement mais aussi de temps.

Pour pouvoir emprunter ces voies d'accès, il y a toutefois quelques conditions communes à toutes ces voies abrégées :

- Il faut que le produit de référence soit déjà autorisé dans l'Union Européenne. Cette AMM peut être centralisée, nationale, ou décentralisée. Peut-importe la procédure, il faut donc que l'AMM soit valide dans au moins un pays de l'Union.
- Le produit de référence doit avoir été approuvé sur la base d'un dossier complet. Plus précisément, son dossier doit avoir été approuvé sur la base de l'article 8(3), l'article 10a, 10b ou 10c.
- Il possible d'emprunter ces procédures abrégées uniquement si la *data protection* du produit de référence a expiré.

La procédure centralisée peut-être :

  - Automatique si le produit de référence a aussi suivi la procédure centralisée.
  - Obligatoire si la nature du produit la rend (exemple : biosimilaire)
  - Optionnel. Pour un produit de référence approuvé par procédure nationale, il est possible de suivre une procédure abrégée de suivre avec une procédure centralisée. Toutefois, il sera demandé au demandeur de justifier ce choix. Cette justification peut-être par exemple une innovation apportée par le nouveau médicament ou encore d'autres arguments soutenant l'intérêt du patient (accessibilité etc.)

3.3.1.1.3.5 Article 10(1) Générique

Le médicament générique est un type de médicament particulier définit en Europe par l'article 10(2)b de la Directive 2001/83/CE :

« [(«médicament générique»], un médicament qui a la ***même composition qualitative et quantitative*** *en substances actives et la* ***même forme pharmaceutique*** *que le médicament de référence et dont la* ***bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité****.* ***Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active****, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables. »*

Article 10(2)b de la Directive 2001/83/CE

Cet article est en réalité très précis et détaillé.

Pour résumer, un générique doit :

- Contenir la même substance active que le produit de référence
- Contenir la même quantité de substance active que le produit de référence (même dosage)
- Être la même forme pharmaceutique que le produit de référence
- Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés de la substance active du produit de référence sont considérés comme la même que le produit de référence *à condition que cette différence n'impacte pas l'efficacité et/ou la qualité du médicament.*
- Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Par exemple, si le produit de référence est une tablette, le produit développé peut-être une capsule. Autre exemple, un produit de référence peut-être une solution et le produit générique une suspension (et vice-versa).

- Démontrer la bioéquivalence. Pour cela, l'EMA fournit une guideline. [64]

Dans certains cas, on peut être exempté d'étude de bioéquivalence. Ceux-ci sont précisé dans le guideline cité précédemment.

Cela peut concerner par exemple certaines solutions aqueuses intraveineuse car la biodisponibilité doit dans tous les cas être de 100% ou encore les gaz inhalés.[65]

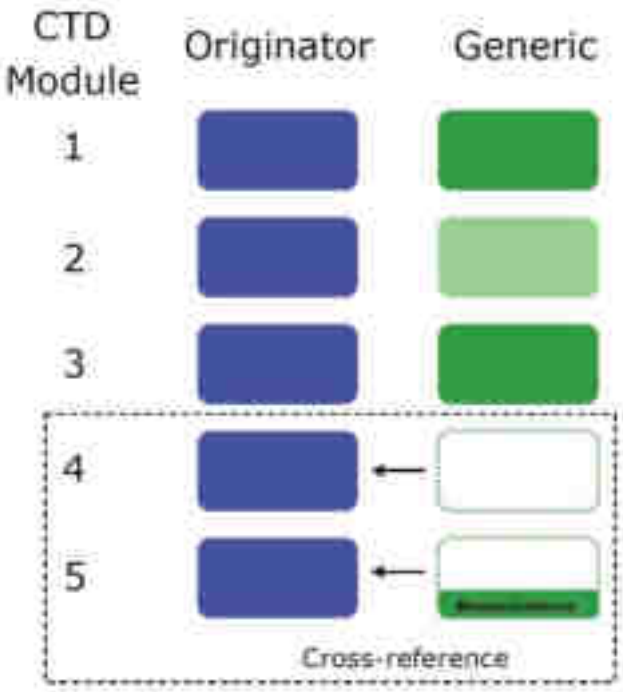
Si tous les critères précédents sont respectés, il n'est pas nécessaire de soumettre des essais non-cliniques ou d'essais cliniques (module 4 et 5). Il suffira de faire référence au dossier du produit de référence.

En conclusion, pour un dossier générique respectant tous les critères précédents, le dossier contiendra :

- Le module 1 (données administrative (spécifique à la région), plan de gestion de risque etc.)
- Le module 2 (allégé)
- Le module 3 (partie qualité)
- Pas de module 4 (vide)
- Un module 5 qui contiendra une ou deux études de bioéquivalence (sauf exemption).

[64] EMA, « Investigation of Bioequivalence », Text, European Medicines Agency, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205143633/https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence-scientific-guideline

[65] EMA, « Investigation of Bioequivalence », Text, European Medicines Agency, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205143633/https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence-scientific-guideline



Dossier allégé d'un générique[66]

De plus, le RCP du médicament générique doit être similaire à celui du produit de référence (sauf exception, par exemple dans le cas où certaines indications ou formes pharmaceutiques sont protégées par des brevets et exclusives au produit de référence.).

Le statut de générique donne la possibilité en France au pharmacien de substituer le produit de référence sans passer par le médecin.

L'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) fournit un répertoire des médicaments génériques associant les produits de référence à leurs génériques respectifs.[67]

---

[66] Legal basis & types of approvals - EMA, archivé le 3 juillet 2022, https://web.archive.org/web/20210703134312/https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-legal-basis-types-approvals-s-prilla_en.pdf

[67] « Répertoire des médicaments génériques - ANSM », archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205143935/https://ansm.sante.fr/documents/reference/repertoire-des-medicaments-generiques

3.3.1.1.3.6 Article 10(3) Hybride

Pour les produits ne remplissant pas les critères de définition stricte du médicament générique cités précédemment, une base légale alternative est rendu possible par l'article 10(3), appelé la voie « hybride ».

Ce peut être le cas par exemple :

- Lorsque que la bioéquivalence ne peut être démontrée par des études de bioéquivalence (exemple : médicament inhalé, médicament par voie topique, goutte ophtalmique etc.). Dans ces cas, l'objectif serait alors de démontrer des équivalences « thérapeutiques ». Son effet local est alors plus important que les chiffres de concentration systémique.

- Lorsque le produit diffère du produit de référence sur des caractéristiques tels que :

- La substance active
- Les indications thérapeutiques
- Le dosage
- La forme pharmaceutique
- Voie d'administration

Dans ces cas, le dossier CTD peut en partie se baser sur certaines parties du dossier du produit de référence mais doit aussi fournir les éventuels essais non-cliniques ou cliniques appropriés.

Voici la définition d'un hybride selon l'article 10(3) de la directive 2001/83/CE :

> « Lorsque le médicament ne répond pas à la définition du médicament générique visée au paragraphe 2, point b), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés sont fournis. »

En France, un registre des spécialités dites hybrides est prévu et ouvrira probablement la porte à la substitution en officine des médicaments de référence par leur hybride. Toutefois, cette substitution n'est qu'à l'état de projet à cette date.[68]

[68] « Article L5121-10 - Code de la santé publique - Légifrance », consulté le 1 novembre 2022, https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950965.

3.3.1.1.3.7 Article 10(4) Biosimilaire

3.3.1.1.3.7.1 Médicaments biologiques et biosimilaires

Les médicaments biologiques sont des médicaments dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite. [69]

L'UE définit les médicaments biologiques comme tel :

« 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. […] »

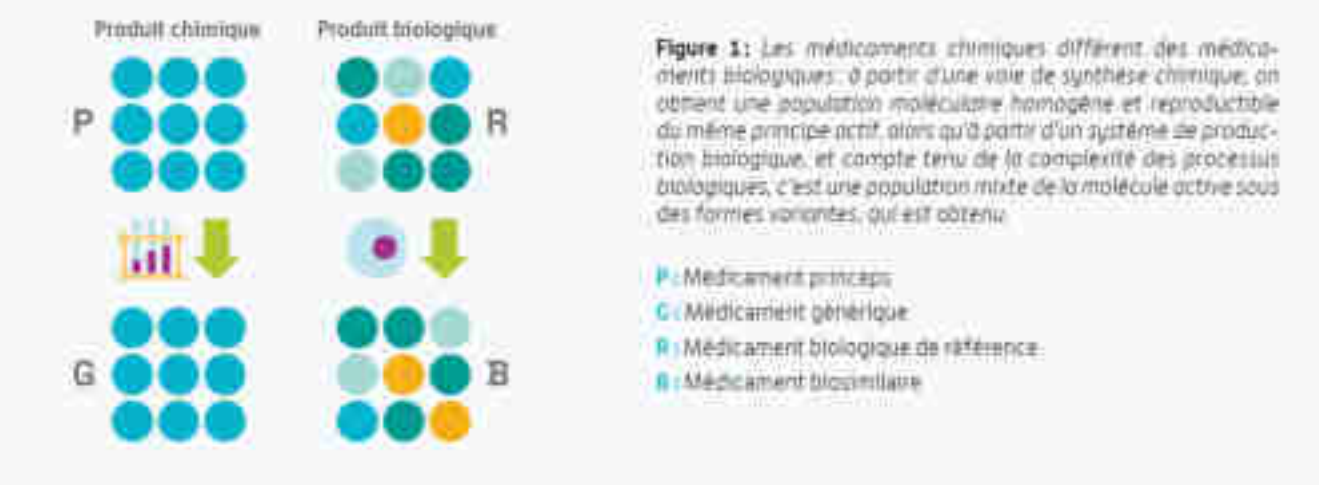
Annexe I ; Partie I : Exigences du dossier standardisé de demande d'autorisation de mise sur le marché ; 3.2.1.1. Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières ; Directive 2001/83/CE

Les médicaments issus des biotechnologies sont des molécules complexes, tant par leur taille que par leur structure primaire, secondaire et tertiaire. Ces molécules ne peuvent généralement pas être obtenues par synthèse chimique, compte tenu de leur complexité et des limites liées à ce type de synthèse. Une production basée sur des systèmes cellulaires est donc utilisée.

[69] «Rapport - ANSM - État des lieux sur les médicaments biosimilaires FÉVRIER 2022 », archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205144634/https://ansm.dialogues.fr/Rapport2019.pdf

Un médicament biologique aura généralement une taille beaucoup plus grande et un structure plus complexe qu'un médicament chimique. Le schéma ci-dessus compare un médicament chimique et un médicament biologique[70]

Cependant, contrairement au médicament générique, les médicaments copiant les médicaments biologiques ne peuvent pas répliquer exactement leur produit de référence. Il pourra y avoir par exemples des différences d'enchainement d'acides aminés, de conformation etc. Ceci est dû à la nature même du produit et de son processus de fabrication basé sur du vivant. Ces copies seront alors hautement similaires au produit de référence d'où l'appellation « bio**similaire** » :



Source : Rapport - ANSM - État des lieux sur les médicaments biosimilaires FÉVRIER 2022[71]

La législation offre pour ces « biosimilaires » une 3ème voie abrégée de demande d'AMM. Cette voie spécifique au produit biologique **similaire au produit biologique** de référence mais qui ne rentre pas dans la définition exacte des produits dits « génériques » est décrite dans l'article 10(4) de la directive 2001/83/CE :

«4. Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, **en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de**

[70] « Le médicament biologique », archivé le 5 décembre 2022, https://web.archive.org/web/20221205113023/https://www.abbviepro.com/fr/fr/services-pharmacies/services-pharmacies/pathologies-and-environment/la-dispensation-d-un-biologique-au-comptoir-les-etapes-cles/le-biomedicament.html

[71] «Rapport - ANSM - État des lieux sur les médicaments biosimilaires FÉVRIER 2022 », archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205144634/https://ansm.dialogues.fr/Rapport2019.pdf

fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, **les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis**. Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'annexe I et les lignes directrices détaillées y afférentes. Les résultats d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis. »

Il est donc possible de soumettre un dossier allégé mais contrairement au générique, la législation demande des données non-cliniques et cliniques additionnelles avant d'approuver un biosimilaire.

Ces études sont appelées études de comparabilité. L'objectif sera de :

- Analyser les différences entre le produit de référence et le produit candidat biosimilaire
- Analyser l'impact éventuelle de ces différences sur l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du médicament.

Les études de comparabilités se déroule en 3 étapes :

- L'études comparatives de qualité
- Les études non cliniques comparative
- Les études cliniques comparative

Il est recommandé d'effectuer les études dans cet ordre car si les différences chimiques et physiques du biosimilaire par rapport au médicament de référence s'avèrent être extrêmement minime, cela peut conduire à alléger grandement les études non cliniques et cliniques.

Si toutefois, les différences des études de qualités montrent des différences mineures (même si elles ne sont pas majeures), alors des études comparatives non cliniques et cliniques additionnelles assez poussées seront nécessaire.

Si des différences notables sont relevées, il peut même être nécessaire de fournir des études de non-infériorité clinique.

Etape des études comparatives des biosimilaires[72]

En France, l'ANSM fournit depuis 2022 une liste de spécialité biosimilaire.[73] De plus, depuis avril 2022, les pharmaciens sont autorisés à substituer deux médicaments : le filgrastim et le pegfilgrastim.[74]

3.3.1.1.3.8 « Informed consent », article 10c

Il existe enfin une dernière base légale appelée « informed consent » qui est basée sur l'article 10c de la directive 2001/83/CE. Cette dernière est très importante dans le cadre d'une demande de deuxième AMM appelé « duplicate ».

Elle peut être utilisée dans le cas où le détenteur d'une AMM autorise expressément un autre laboratoire à accéder aux données du dossier de son produit (déjà autorisé) dans l'objectif précis de déposer une nouvelle demande d'AMM d'un produit identique.

---

[72] « Efficacité et sécurité des médicaments biosimilaires » - date de publication : 27 octobre 2022, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205145302/https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/medicaments/medicaments-biosimilaires/efficacite-et-securite-des-medicaments-biosimilaires

[73] « Médicaments biosimilaires - ANSM » dernière mise à jour le 28 juin 2022, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205145641/https://ansm.sante.fr/documents/reference/medicaments-biosimilaires

[74] « Arrêté du 12 avril 2022 fixant la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient telles que prévues au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique - Légifrance », consulté le 2 novembre 2022, https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045571129.

- Le laboratoire du produit de référence peut donner accès à l'entièreté du dossier ou partiellement.
- Les deux médicaments doivent :
    - Avoir une composition identique qualitative et quantitative (même dosage, même composition)
    - Être de même forme pharmaceutique
- Le dossier du nouveau produit :
    - Doit contenir le module 1 (Partie administrative régionale, Plan de gestion de risque etc.)
    - Peut faire référence au dossier du produit de référence pour les modules 2 à 5
- Il est important de savoir qu'une fois que le nouveau produit est approuvé sur la base de l'article 10c, le nouveau dossier devient un dossier complètement indépendant de type « stand alone ». Si une modification doit être fait sur le produit de référence (variation, changement de notice, RCP etc.), les changements ne se répercutent pas automatiquement au dossier du nouveau produit. Le nouveau produit doit faire les modifications de manières séparées du produit de référence.
  En clair, une fois le nouveau produit approuvé, celui-ci devient littéralement un produit indépendant du produit de référence.

Nous détaillerons l'aspect procédurale de ces différentes bases légales dans la suite de cette thèse.

3.3.1.2 Deuxième autorisation de mise sur le marché (« Informed consent, Générique etc.)

Notre sujet porte sur la deuxième autorisation de mise sur le marché, dites « duplicate » en Europe.

L'intérêt et la facilité serait ici de réutiliser un dossier existant. La voie principale pour avoir un « duplicate AMM » sera ici celle de l'« Informed consent ». Mais nous verrons par la suite que la voie des génériques serait aussi intéressante sous certaines conditions.

3.4. Aspect procédurale pour une demande de duplicate

3.4.1. Procédure centralisée

Pour décrire la procédure ainsi que les choses importantes à savoir pour déposer une demande de duplicate dans le cadre d'une procédure centralisée, nous allons prendre pour référence le communiqué

le plus récent de la Commission Européenne datant de 2021[75] ainsi que les différentes guidelines de l'EMA décrivant la procédure centralisée.

La procédure centralisée et toutes les procédures européennes accordent une grande importance à l'harmonisation des produits au sein du marché communautaire. La volonté d'harmonisation est le fondement du marché commun. L'uniformisation des emballages, des notices d'utilisation ou encore des RCP sont donc des conséquences naturelles de cette volonté.

3.4.1.1 Demande de deuxième AMM lors de la demande initiale

L'article 82 (1) de la directive 726/2004 indique :

« *Un même médicament* ***ne peut faire l'objet que d'une autorisation unique pour un même titulaire***.

Toutefois, la Commission autorise un même demandeur à déposer à l'Agence plus d'une demande pour ce médicament lorsqu'il existe des raisons objectives et justifiées de santé publique ayant trait à la disponibilité du médicament pour les professionnels de santé et/ou les patients ou pour des raisons de co-marketing. »

Comme nous l'avons vu dans la « Partie 3.2. Changement de pratique de la Commission Européenne », le communiqué de la Commission Européenne a grandement limité dans la pratique, la possibilité de demander un duplicate AMM. Ce communiqué a donc eu pour conséquence de limiter les demandes possibles pour une demande de duplicate AMM faite *après* l'obtention d'une AMM du produit de référence, mais aussi limité les demandes faites *avant* l'obtention de l'AMM du produit de référence (demande multiple parallèle d'AMM).

Les procédures à suivre seront donc significativement similaires que l'on fasse une demande avant ou après l'obtention de l'AMM initiale.

3.4.1.2 Choix de base légale

Dans la situation où le laboratoire a déjà une AMM valide et approuvée par la Commission Européenne pour son médicament mais qu'il souhaite demander une deuxième AMM, il faut qu'il réfléchisse d'abord à la base légale la plus adapté pour effectuer sa demande de duplicate.

---

[75] Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications - 2021 - version française, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205150215/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52021XC0305%2801%29&from=EN

L'objectif ici n'est évidemment pas de refaire une demande de type article 8(3) (full application) qui coûterait trop chère et prendra beaucoup de temps.

Nous souhaitons réduire les coûts ainsi que la durée d'évaluation au maximum sachant que notre produit est exactement identique au produit de référence. Il sortira de la même usine et utilisera le même procédé de fabrication. Seul le nom et l'emballage diffèreront.

La stratégie la plus logique serait alors de suivre une procédure abrégée. Nous aurons alors trois choix de procédure :

- L'article 10c « Informed Consent »
- L'article 10 (1) (générique)
- L'article 10 (4) (biosimilaire)

En réalité, nous sommes dans une situation où le produit soumis est exactement similaire au produit de référence. Il n'est donc pas vraiment utile et malin d'utiliser l'article 10 (4) qui concerne un produit *essentiellement* similaire. Même si en théorie, il serait peut-être possible de l'utiliser pour ensuite demander des exemptions d'études cliniques, cela ne fera qu'ajouter inutilement un coût supplémentaire au laboratoire avec un temps administratif perdu et une prise de risque car l'exemption de phase clinique ne sera pas garantie.

Il nous reste comme base légale « utile » l'article 10c ou l'article 10 (1), soit

- La voie de « l'Informed consent »

  Ou
- La voie des génériques.

Nous allons dans cette description plutôt nous concentrer sur la voie de « l'Informed consent » car elle est la plus rapide et plus simple pour demander un duplicate.

Il y a intérêt spécifique à utiliser la voie des génériques mais elle concerne une situation particulière. Nous décrirons donc cette base légale dans la suite de cette thèse lorsque nous parlons de la procédure décentralisée.

3.4.1.3 Condition à respecter avant la demande d'AMM

3.4.1.3.1 Demande ne relevant pas de l'article 82(1)

Une demande ne peut pas relever de l'article 82(1), c'est-à-dire qu'il n'est pas une demande de « duplicate » si :

- La ou les substances actives des deux produits ne sont pas identiques

- La substance active est un sel, un ester, un éther, un isomère, un mélange d'isomères, un complexe ou un dérivé qui présente des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité
- Le médicament contient des excipients différents qui entraînent des différences significatives en matière de sécurité ou d'efficacité
- Le fabricant ou le site de fabrication est différent et peut, en raison des caractéristiques du produit (notamment dans le cas de **médicaments biologiques**), entraîner des différences significatives en matière de sécurité ou d'efficacité
- Les médicaments orphelins : les indications orphelines et non orphelines ne peuvent pas être dans une même AMM. [76]
- Les AMM pédiatrique [77](autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique) basé sur l'article 30 du règlement (CE) no 1901/2006.

3.4.1.3.2 Demande relevant de l'article 82(1)

Une demande d'AMM relevant de l'article 82(1) va être considérer comme une demande d'AMM « duplicate ».

Selon le communiqué de la Commission Européenne de 2021, une demande en ce sens doit respecter certaines conditions :

- Le demandeur de l'AMM duplicate doit être le même que le titulaire de l'AMM initiale.
  Ou
- Le demandeur appartient au même groupe d'entreprises que le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché initiale.
  Ou
- Le demandeur est une entreprise indépendante qui s'est entendue avec le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché initiale (par un accord de licence ou un autre accord identifiable) pour mettre le produit sur le marché (co-marketing)

---

[76] REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products, archivé le 17 janvier 2023, https://web.archive.org/web/20230117091359/https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF

[77] « Règlement (CE) n o 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n o 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n o 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) », 378 OJ L § (2006), archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205151851/https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/fra

Et

- Le médicament doit être identique au médicament de référence, c'est-à-dire :
    - Avoir la **même substance active** de manière **qualitative** et **quantitative**
    - Avoir la **même forme pharmaceutique**.
      Si ces conditions sont respectées, les médicaments seront considérés les mêmes.[78]

Les demandes peuvent relever de l'article 82(1) dans des cas comme[79] :

— la substance active est un sel, un ester, un éther, un isomère, un mélange d'isomères, un complexe ou un dérivé qui ne présentent pas des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité,

— le médicament contient des excipients différents qui **n'entraînent pas de différences significatives** en matière de sécurité ou d'efficacité,

— le fabricant ou le site de fabrication est différent, **sans que cela entraîne de différences significatives en matière de sécurité ou d'efficacité**,

— les données soumises dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ayant la même composition en substance active et la même forme pharmaceutique (par exemple, des données démontrant la bioéquivalence) présentent des différences, à condition que le médicament ne présente pas de différences significatives en matière de sécurité ou d'efficacité.

— en outre, le fait qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché soit présentée en vertu de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE tandis que l'autre est introduite au titre d'une procédure abrégée (demande d'autorisation concernant un médicament générique, biosimilaire ou hybride, par exemple, ou consentement donné en connaissance de cause)(7) n'a pas d'incidence, à condition que les deux demandes concernent un médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique,

---

[78] Partie E. 3. « Communication de la Commission concernant les procédures communautaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments » (1998), archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205153828/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998Y0722%2801%29&from=FR

[79] Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications - 2021 - version française, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205150215/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52021XC0305%2801%29&from=EN

— une demande de deuxième autorisation peut contenir moins d'indications ou de formes pharmaceutiques que la demande/l'autorisation de mise sur le marché initiale lorsque c'est nécessaire pour commercialiser le médicament dans des États membres où une indication ou une forme pharmaceutique spécifique est protégée par le droit des brevets.

Toutefois, afin de préserver l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP), le demandeur doit fournir une lettre d'engagement par laquelle il s'oblige à étendre la ou les indications/formes pharmaceutiques de la deuxième autorisation de mise sur le marché dès l'expiration des restrictions liées aux brevets. Sinon, le demandeur peut s'engager à retirer l'autorisation de mise sur le marché pour les indications/formes pharmaceutiques restreintes dès que les brevets pertinents ne seront plus en vigueur. Étant donné que l'harmonisation des RCP dans l'ensemble de l'Union est l'un des piliers fondamentaux de la procédure centralisée, les demandeurs de double autorisation de mise sur le marché ne peuvent pas commercialiser les deux médicaments ayant des indications/dosages/formes pharmaceutiques différents dans le même pays. La lettre d'engagement doit accompagner le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

3.4.1.4 Calendrier

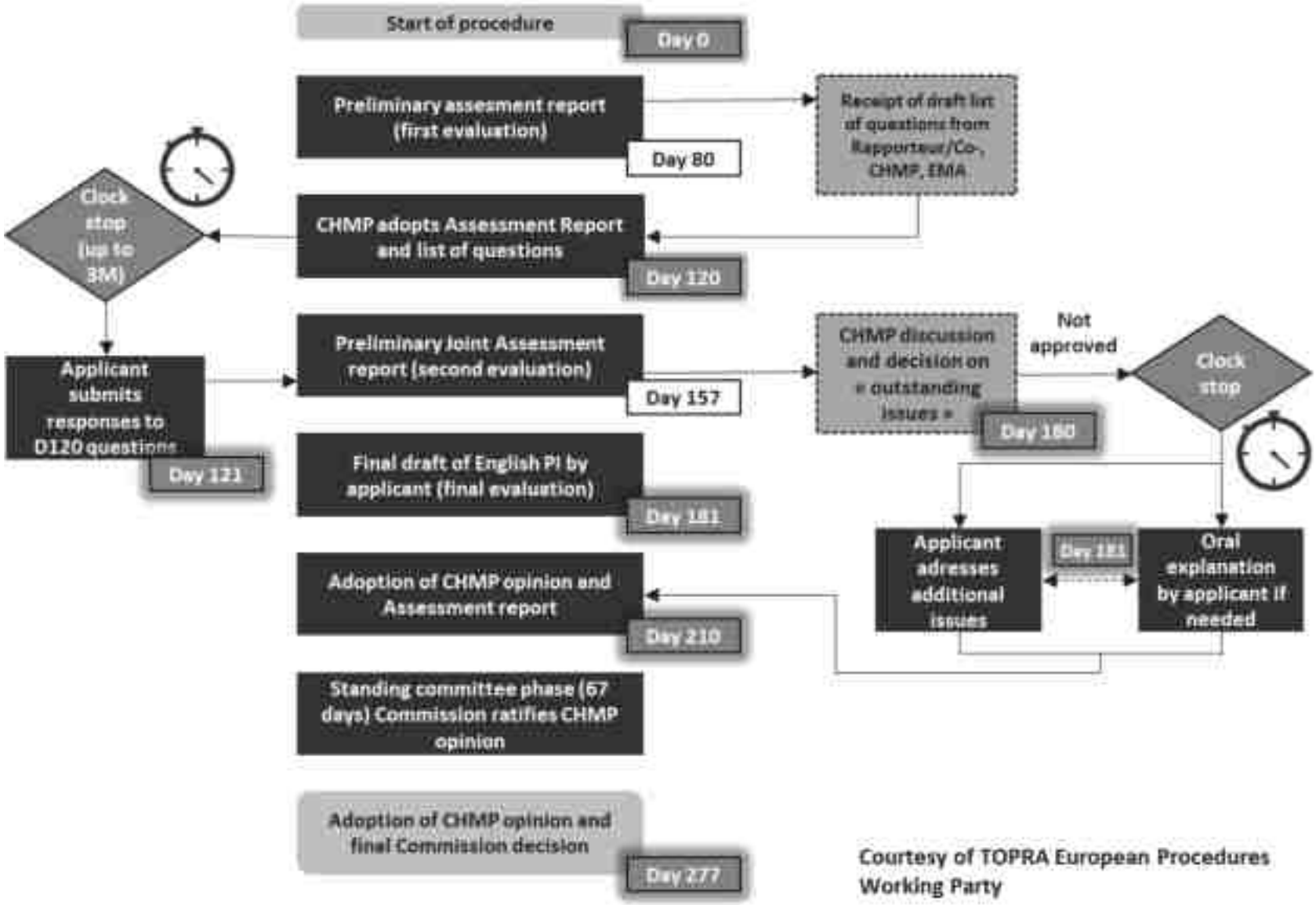
3.4.1.4.1 Base légale article 8(3) :

Procédure habituelle d'une demande complète de type article 8(3) :

La procédure centralisée pour une demande initiale de type article 8(3) prend habituellement aux alentours de 210 jours (+ validation sous 67 jours maximum par la Commission Européenne). Elle est rythmée par des phases de discussion au sein de l'EMA et des phases de questions/réponses laissant place à des arrêt de chronomètre (« plus communément appelé « clockstop »).

Voici un schéma récapitulant les différentes étapes d'une procédure inspiré de TOPRA :

Centralised Procedure Assessment



Courtesy of TOPRA European Procedures Working Party

Contrairement à d'autre type de procédure (DCP, Nationale etc.), la procédure centralisée a l'avantage d'offrir une très bonne visibilité et donc une bonne prédictibilité de l'avancée de la demande.

En effet, il est possible de trouver sur le site de l'EMA une page fournissant les différents calendriers prévisionnels du déroulement de différentes procédure/demande comme une soumission complète, abrégée, une variation, un referral etc.[80]

Ci-dessous celui d'une demande initiale (non accélérée) :

Timetable: Initial (full) marketing authorisation application assessment (PDF/251.65 KB)

First published: 22/12/2014
Last updated: 10/02/2022
Legal effective date: 10/12/2020
EMA/119185/2015 Rev.10

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Initial (Full) Marketing Authorisation application assessment timetables

Assessment of initial submission (120-day timetable)
Assessment of responses to List of Questions (60-day timetable after clock-stop for submission of responses)
Assessment of responses to List of Outstanding Issues (30-day timetable after clock-stop for responses)
Assessment of responses to List of Outstanding Issues (30-day timetable after immediate responses)
Assessment of Outstanding Issues following Oral Explanation (30-day timetable)

Nous observons alors que la procédure se décompose en plusieurs période :

- Première évaluation de 120 jours menant à des questions au laboratoire
  [Réponse du laboratoire] (arrêt du chronomètre)
- Suite de l'évaluation de 60 jours puis éventuelles autres questions

[80] EMA, « Procedural Timetables », Text, European Medicines Agency, 17 septembre 2018, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205154215/https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/submission-dates/procedural-timetables

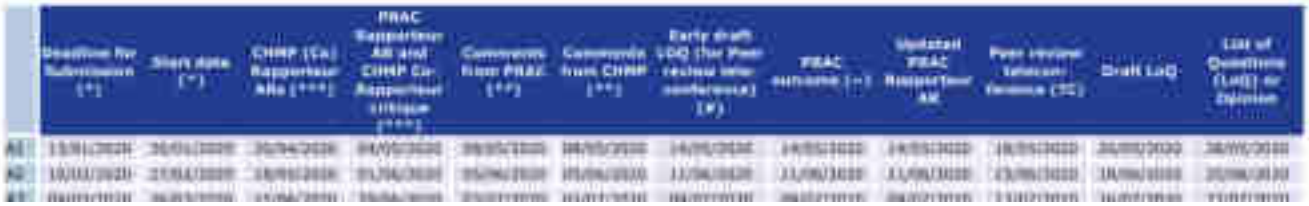
[Réponse du laboratoire] (arrêt du chronomètre)

- Dernière phase d'évaluation de 30 jours menant à une opinion donnée par le CHMP
  [Puis approbation sous 67 jours maximum par la Commission Européenne]

Le schéma peut être encore plus précis.

En effet, en regardant dans les détails de chaque partie, un calendrier précis indiquant au jour près le passage entre les différentes sous-étapes est précisé. Ce calendrier est toujours respecté par l'EMA ce qui offre une très bonne visibilité aux différents acteurs du médicament concernant l'avancé de l'évaluation d'un dossier :

Assessment of initial submission (120-day timetable)



Assessment of responses to List of Questions (LOQ)

60-day timetable after clock-stop for submission of responses

	Deadline for Submission (*)	Restart	CHMP and PRAC Rapporteurs Joint AR (JAR)	Comments from PRAC (**)	PRAC outcome (#)	Updated PRAC Rapporteur AR	Comments from CHMP (**)	Updated CHMP (and PRAC) Rapporteurs JAR (~)	List of Outstanding Issues (LoOI) or Opinion
01	24/01/2020	27/01/2020	02/03/2020	06/03/2020	12/03/2020	12/03/2020	16/03/2020	19/03/2020	26/03/2020
02	28/02/2020	02/03/2020	06/04/2020	08/04/2020	17/04/2020	17/04/2020	20/04/2020	23/04/2020	30/04/2020
03	27/03/2020	30/03/2020	04/05/2020	06/05/2020	14/05/2020	14/05/2020	18/05/2020	20/05/2020	28/05/2020
04	24/04/2020	27/04/2020	01/06/2020	05/06/2020	11/06/2020	11/06/2020	15/06/2020	18/06/2020	25/06/2020

Assessment of responses to List of Outstanding Issues (LoOI)

30-day timetable after clock-stop for responses

	Deadline for Submission (*)	Restart	CHMP and PRAC Rapporteurs Joint AR (JAR)	Comments from PRAC and CHMP (**)	Updated CHMP and PRAC Rapporteurs JAR (~)	Opinion
C1	28/01/2020	29/01/2020	12/02/2020	17/02/2020	20/02/2020	27/02/2020
C2	25/02/2020	26/02/2020	11/03/2020	16/03/2020	19/03/2020	26/03/2020
C3	31/03/2020	01/04/2020	15/04/2020	20/04/2020	23/04/2020	30/04/2020

Assessment of responses to List of Outstanding Issues (LoOI)

30-day timetable after immediate responses*

	Deadline for Submission (*)	Restart	CHMP and PRAC Rapporteurs Joint AR (JAR)	Comments from PRAC and CHMP (**)	Updated CHMP and PRAC Rapporteurs JAR (~)	Opinion
D1	23/12/2019	01/01/2020	15/01/2020	20/01/2020	23/01/2020	30/01/2020
D2	04/02/2020	05/02/2020	12/02/2020	17/02/2020	20/02/2020	27/02/2020
D3	03/03/2020	04/03/2020	11/03/2020	16/03/2020	19/03/2020	26/03/2020
D4	02/04/2020	03/04/2020	15/04/2020	20/04/2020	23/04/2020	30/04/2020

Assessment of Outstanding Issues following Oral Explanation

30-day timetable*

	Restart	(PRAC and) CHMP Rapporteurs Joint AR (JAR) (*)	Comments from (PRAC and) CHMP on JAR (**)	Updated (PRAC and) CHMP Rapporteurs JAR	Opinion
E1	08/01/2020	15/01/2020	20/01/2020	23/01/2020	30/01/2020
E2	05/02/2020	12/02/2020	17/02/2020	20/02/2020	27/02/2020
E3	04/03/2020	11/03/2020	16/03/2020	19/03/2020	26/03/2020

Nous voyons donc :

	Date limite de soumission du dossier
120 jours	Début de l'évaluation
	Rapport d'évaluation CHMP
	Rapport d'évaluation PRAC - Critique CHMP
	Commentaire du PRAC
	Commentaire du CHMP
	Brouillon de la liste des questions – pour relecture par les pairs
	Résultat du PRAC
	Mise à jour du rapport d'évaluation PRAC
	Relecture par les pairs
	Brouillon de la liste des questions
	Envoi de la liste des questions au laboratoire (ou publication de l'avis)

Clockstop

	Date limite de soumission des réponses par le laboratoire
60 jours	Début de l'évaluation
	Rapport d'évaluation joint CHMP et PRAC
	Commentaire par le PRAC
	Résultat du PRAC
	Mise à jour du rapport d'évaluation PRAC
	Commentaire du CHMP
	Mise à jour du rapport joint CHMP
	Envoi de la liste des questions restants au laboratoire (ou publication de l'avis)

Clockstop

	Date limite de soumission des réponses par le laboratoire
30 jours	Début de l'évaluation
	Rapport d'évaluation joint CHMP et PRAC
	Commentaire par le PRAC et le CHMP
	Mise à jour du rapport d'évaluation joint CHMP et PRAC
	Mise à jour du rapport d'évaluation PRAC
	Publication de l'avis du CHMP

Notons que les délais de 120, 60 ou 30 jours sont toujours respectés dans le calendrier quels que soient les jours fériés et vacances existant. En effet, l'agence a une obligation légale de respecter le délai de 210 jours au total pour rendre un avis. [81]

Après la publication de l'avis de l'EMA, la Commission Européenne a 67 jours maximum pour approuver (ou refuser d'approuver) le produit.[82]

Remarque 1 : Il existe des calendriers réduisant ce délai de 210 jours en cas de procédure accélérée. Mais nous n'allons pas nous attarder sur ce cas qui est un cas particulier et concerne qu'une toute petite partie des médicaments.

Remarque 2 : Dans les faits, l'évaluation prend donc plus de 210 jours car cela dépend du temps que le laboratoire met pour répondre aux questions lors des différents « clockstop ».

3.4.1.4.2 Base légale générique

Paradoxalement, l'utilisation de la base légale générique ne réduit pas forcément le délai de 210 jours pour l'approbation du médicament. Nous avons vu que cette procédure abrégée permet de réduire la taille du dossier et les ressources à fournir pour l'écrire, mais le calendrier d'évaluation par l'agence reste identique à une demande complète de type article 8(3). Les informations de la partie 3.4.1.4.1. Base légale article 8(3) sont donc tout à fait réutilisable en l'état pour les génériques.

3.4.1.4.3 Base légale « informed consent » article 10c

Le calendrier diffère lors de l'utilisation de la base légale « Informed Consent ».

Il peut être trouvé sur la page citée précédemment[83] sous ce nom :

---

[81] Article 6, paragraphe 3, RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments », version du 30 mars 2019, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205154928/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20190330&from=EN_

[82] EMA, « Obtaining an EU Marketing Authorisation, Step-by-Step », Text, European Medicines Agency, 3 juillet 2019, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205155306/https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step

[83] EMA, « Procedural Timetables », Text, European Medicines Agency, 17 septembre 2018, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205154215/https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/submission-dates/procedural-timetables

Timetable: Informed consent and multiple application (PDF/229.55 KB)

First published: 28/07/2015
Last updated: 19/04/2021
Legal effective date: 18/12/2020
EMA/488671/2015 Rev.5

Nous pouvons noter que la durée complète du processus d'évaluation ne dure pas 210 jours mais est réduite à 150 jours car certaines étapes n'existent plus ou sont fusionnées.

Voici-ce dessous un comparatif des étapes d'une procédure complète comparée à celui d'un « informed consent » :

Demande complète			Demande "Informed consent"
	Date limite de soumission du dossier		Date limite de soumission du dossier
120 jours	Début de l'évaluation	60 jours	Début de l'évaluation
	Rapport d'évaluation CHMP		Rapport d'évaluation joint CHMP et PRAC
	Rapport d'évaluation PRAC - Critique CHMP		Commentaire du PRAC
	Commentaire du PRAC		Résultat du PRAC
	Commentaire du CHMP		Mise à jour du rapport d'évaluation PRAC
	Brouillon de la liste des questions – pour relecture par les pairs		Commentaire du CHMP
	Résultat du PRAC		Mise à jour du rapport d'évaluation CHMP
	Mise à jour du rapport d'évaluation PRAC		
	Relecture par les pairs		
	Brouillon de la liste des questions		
	Envoi de la liste des questions au laboratoire (ou publication de l'opinion)		Envoi de la liste des questions au laboratoire (ou publication de l'opinion)
	Date limite de soumission des réponses par le laboratoire		Date limite de soumission des réponses par le laboratoire
60 jours	Début de l'évaluation	60 jours	Début de l'évaluation
	Rapport d'évaluation joint CHMP et PRAC		Rapport d'évaluation joint CHMP et PRAC
	Commentaire par le PRAC		Commentaire par le PRAC
	Résultat du PRAC		Résultat du PRAC
	Mise à jour du rapport d'évaluation PRAC		Mise à jour du rapport d'évaluation PRAC
	Commentaire du CHMP		Commentaire du CHMP
	Mise à jour du rapport joint CHMP		Mise à jour du rapport joint CHMP
	Envoi de la liste des questions restants au laboratoire (ou publication de l'opinion)		Envoi de la liste des questions restants au laboratoire (ou publication de l'opinion)
	Date limite de soumission des réponses par le laboratoire		Date limite de soumission des réponses par le laboratoire
30 jours	Début de l'évaluation	30 jours	Début de l'évaluation
	Rapport d'évaluation joint CHMP et PRAC		Rapport d'évaluation joint CHMP et PRAC
	Commentaire par le PRAC et le CHMP		Commentaire par le PRAC et le CHMP
	Mise à jour du rapport d'évaluation joint CHMP et PRAC		Mise à jour du rapport d'évaluation joint CHMP et PRAC
	Mise à jour du rapport d'évaluation PRAC		
	Publication de l'opinion		Publication de l'opinion
Total 210 jours		Total 150 jours	

3.4.1.5 Validation par l'EMA d'une demande de double autorisation de mise sur le marché (duplicate)

Une double demande d'autorisation de mise sur le marché est censée être une exception à l'article 82. Avant d'évaluer une demande, l'agence vérifie donc quelques points avant de valider cette demande.

L'EMA vérifie donc que la demande respecte ces critères :

- Le demandeur doit être le même que le titulaire de l'AMM initiale du médicament :
  - Le demandeur est titulaire de l'AMM initiale OU
  - Le demandeur appartient au même groupe d'entreprises que le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché initiale OU
  - Le demandeur est une entreprise indépendante qui s'est entendue avec le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché initiale (par un accord de licence ou un autre accord identifiable) pour mettre le produit sur le marché.
- L'AMM initiale est valide. L'AMM initiale ne doit donc pas[84] avoir expiré pour non-renouvellement, ne doit pas être suspendue ou retirée, être devenu caduque pour non-commercialisation sous trois ans (« sunset clause[85] »)
- Dans le cas où il y a recours à la base légale « Informed Consent », le titulaire de l'AMM initiale a rédigé une « lettre de consentement ».
- La Commission Européenne a accordé l'autorisation de soumettre une demande de double autorisation de mise sur le marché. **L'accord doit être donnée avant l'émission de l'avis du CHMP**. Il est donc fortement conseillé de ne pas attendre avant de demander cet accord, soit **au minimum un mois** avant l'opinion.

---

[84] Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications - 2021 - version française, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205150215/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52021XC0305%2801%29&from=EN

[85] Article 24, paragraphe 4 et 5, DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, archivé le 4 février 2023, https://web.archive.org/web/20230204144901/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20210526&from=EN

3.4.1.6 Validation par la Commission Européenne d'une demande de double autorisation de mise sur le marché (duplicate)

De même que l'agence, la commission vérifie quelques points avant de donner son accord à la délivrance d'une deuxième autorisation de mise sur le marché.

Les points à respecter que la Commission vérifie sont :

- Le demandeur doit être le même que le titulaire de l'AMM initiale du médicament :
  - Le demandeur est titulaire de l'AMM initiale OU
  - Le demandeur appartient au même groupe d'entreprises que le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché initiale OU
  - Le demandeur est une entreprise indépendante qui s'est entendue avec le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché initiale (par un accord de licence ou un autre accord identifiable) pour mettre le produit sur le marché.
- Les critères relatifs aux raisons de santé publique ou de co-marketing sont remplis[86]

3.4.1.7 Documents et informations nécessaire

3.4.1.7.1 Demande à la Commission Européenne

La lettre envoyé à la Commission Européenne pour demander doit contenir :

- Nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné par la demande de double autorisation (Le nom du titulaire de l'AMM du médicament de référence)
- Nom du médicament initial pour lequel la double autorisation est demandée (Nom du médicament de référence)
- Nom(s) — ou nom(s) proposé(s) au groupe d'examen des noms — du ou des médicaments concernés par la demande de double autorisation de mise sur le marché (Nom des médicaments des nouveaux médicament)
- Motifs de la demande :
  - Raisons de santé publique ayant trait à la disponibilité du médicament
    OU
  - Raisons de co-marketing

[86] Voir ANNEXE SECTION I Appréciation par la Commission des raisons de santé publique et de co-marketing -Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications - 2021 - version française, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205150215/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52021XC0305%2801%29&from=EN

- Si motif de co-marketing :
    - Nom du partenaire de co-marketing
- Si motif de santé publique liées à la propriété intellectuelle qui ont une incidence sur les indications ou les formes pharmaceutiques incluses dans le résumé des caractéristiques du produit de la demande/l'autorisation de mise sur le marché initiale :
    - Le nombre et le nom de la ou des indications/des formes pharmaceutiques invoquées pour chaque médicament concerné par la demande de double autorisation de mise sur le marché
    - La liste des États membres dans lesquels le médicament visé par la deuxième autorisation est destiné à être commercialisé, en précisant la situation en matière de brevets (en vigueur ou non) et la date d'expiration du brevet par État membre pour chaque indication/forme pharmaceutique brevetée. Ces informations doivent être fournies dans un tableau.
    - Une lettre d'engagement par laquelle le demandeur s'oblige à :
    - Étendre la ou les indications thérapeutiques/formes pharmaceutiques de la deuxième autorisation de mise sur le marché dès l'expiration des restrictions liées aux brevets
      OU
    - Retirer l'autorisation de mise sur le marché pour les indications/formes pharmaceutiques
    - Une lettre d'engagement indiquant que le demandeur ne commercialisera pas deux médicaments ayant des indications/dosages/formes pharmaceutiques différents dans le même pays
- Si motif de santé publique **non-liées** à la propriété intellectuelle :
    - Les éléments de preuve spécifiques montrant que la double autorisation de mise sur le marché est susceptible d'accroître la disponibilité du médicament, y compris, à titre non limitatif, les informations suivantes :
    - La liste des États membres dans lesquels le médicament initial est effectivement commercialisé, ET
    - La liste des États membres dans lesquels le médicament visé par la deuxième autorisation est destiné à être commercialisé, ET
    - La liste des États membres dans lesquels le médicament visé par la deuxième autorisation ne sera pas mis sur le marché et les raisons pour lesquelles le médicament ne sera pas commercialisé dans ces pays

Document à fournir avec la lettre :

- Si base légale « informed consent » : la lettre du titulaire de l'AMM initiale qui consent à ce qu'il soit fait recours à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique figurant au dossier du médicament en vue de l'examen d'une demande subséquente relative à d'autres médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique.
- Si motif de co-marketing :
    - Preuve que le co-marketing envisagé pour ce médicament aura effectivement lieu (par exemple, contrat ou lettre d'entente entre les entreprises)

Un modèle de lettre est disponible dans le communiqué 2021 disponible en annexe de cette thèse.

3.4.1.7.2 Demande à l'agence

Depuis le 1er janvier 2016, le formulaire de soumission électronique est devenu obligatoire pour toutes nouvelles demandes d'AMM, renouvellement d'AMM ou de variations.[87]

Le formulaire électronique trouvable sur le site de l'EMA[88] est un fichier PDF interactif que l'on peut remplir soit par du texte, soit par des réponses grâce à des menus déroulant. Les questions et choix possibles changent en fonction de la nature de la demande. Le formulaire est mis à jour régulièrement en fonction des bugs et/ou nouveautés dans les procédures.

3.4.1.8 Coût

Une demande à l'EMA a un coût financier. En plus des coûts indirects pour le laboratoire (salaire des personnes qui rédigent et gèrent la demande au sein de l'entreprise, entretien des locaux de l'entreprise etc.), l'EMA exige des frais administratifs pour traiter les demandes.

Ces frais administratifs sont listés dans un document de l'EMA ayant pour titre « Explanatory note on general fees payable to the European Medicines Agency ».[89]

---

[87] « EudraLex - Volume 2 », archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205160618/https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en

[88] Disponible à l'Annexe 16 - « eSubmission: eAF », archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205142830/https://esubmission.ema.europa.eu/eaf/index.html

[89] Explanatory note on general fees payable to the European Medicines Agency, archivé le 10 décembre 2022, https://web.archive.org/web/20221210140817/http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/explanatory-note-general-fees-payable-european-medicines-agency-01-august-2022_en.pdf

3.4.1.8.1 Frais administratifs pour une demande complète

1.1.2.1. Application for which a full dossier needs to be presented

Basic fee	**313 200 EURO** For a single strength associated with one pharmaceutical form and one presentation.
Additional fee	**+ 31 500 EURO** For each additional strength or pharmaceutical form including one presentation, submitted at the same time as the initial application for authorisation.
Additional fee	**+ 7 800 EURO** For each additional presentation of the same strength and pharmaceutical form, submitted at the same time as the initial application for authorisation.

3.4.1.8.2 Frais administratif pour une demande de biosimilaire (Article 10(4))

1.1.2.2. Application for which a full dossier need not be presented

Basic fee	**202 500 EURO** For an application for a marketing authorisation pursuant to Article 10(4) of Directive 2001/83/EC. This fee is for a single strength associated with one pharmaceutical form and one presentation.
Additional fee	**+ 12 100 EURO** For each additional strength or pharmaceutical form including one presentation submitted at the same time as the initial application for authorisation.
Additional fee	**+ 7 800EURO** For each additional presentation of the same strength and pharmaceutical form, submitted at the same time as the initial application for authorisation.

3.4.1.8.3 Frais administratifs pour une demande d'AMM générique, hybride ou informed consent

Basic fee	**121 500 EURO** For applications for a marketing authorisation pursuant to Article 10(1), Article 10(3) and Article 10c of Directive 2001/83/EC. This fee is for a single strength associated with one pharmaceutical form and one presentation.
Additional fee	**+ 12 100 EURO** For each additional strength or pharmaceutical form including one presentation submitted at the same time as the initial application for authorisation.
Additional fee	**+ 7 800 EURO** For each additional presentation of the same strength and pharmaceutical form, submitted at the same time as the initial application for authorisation.

3.4.2. Procédure Décentralisée / MRP / Nationale

3.4.2.1 La procédure décentralisée

3.4.2.1.1 Procédure décentralisée pour quels types de produits ?

Nous avons vu dans la partie « 3.2.5.1 Historique de la mise à jour » que l'article 82(1) ne s'appliquait pas à la procédure décentralisée, *du moins en théorie*.

Nous avons vu dans la partie « 3.3.1.1.1.2. Cas de la procédure centralisée » que la procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments biologiques. **Nous ne pouvons donc pas utiliser la procédure décentralisée pour demander un duplicate d'un produit biologique**.

Toutefois, pour quasi tous médicaments classés « chimique », cela reste autorisé. En effet, la procédure centralisée est obligatoire pour les produits chimiques traitant les maladies comme VIH, SIDA, cancer, diabète, maladie neurodégénérative, dysfonctionnement auto-immun et autres dysfonctionnements immunitaires, maladies virales **uniquement si c'est une nouvelle substance active**. Dans le cas d'un duplicate pour un produit ayant déjà une AMM, une demande de duplicate par DCP reste donc possible.

Notons aussi qu'une AMM décentralisée ou nationale permet contrairement à l'AMM centralisée entre autres d'avoir une flexibilité dans le choix du nom commerciale du produit. On peut choisir un nom différent par pays (si souhaité).[90]

3.4.2.1.2 Possibilité d'utiliser une procédure décentralisée dans le cas d'un médicament de référence disposant d'une AMM centralisée

Nous avons vu dans la partie « 3.2.5.1 Historique de la mise à jour » que l'article 82(1) n'est probablement pas applicable à la procédure DCP.
Il est donc stratégique de savoir s'il est possible, et si oui, comment il est possible d'utiliser la procédure DCP pour une demande d'AMM « duplicate ».
L'une des questions à se poser serait, quelle base légale il serait judicieux d'utiliser pour une demande de ce type.

[90] « EU Regulatory Procedure - strategic choice module 1 TOPRA.pdf », s. d., archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205160917/https://www.topra.org/CMDownload.aspx?ContentKey=6ef6c81e-c2ff-4328-862a-91ab46d2ccc8&ContentItemKey=80f9589e-93b9-4582-8788-0952193f9004

Nous rappelons que pour la procédure DCP, nous allons nous limiter aux produits chimiques. Nous éliminons donc d'ores et déjà la possibilité d'utiliser l'article 10(4) Biosimilaire. Il nous reste alors stratégiquement la voie des génériques et l' « Informed consent ».

3.4.2.1.2.1 Utilisation de la base légale générique

Nous allons considérer la possibilité d'un produit ayant déjà une AMM centralisée dont le titulaire souhaite demander une AMM « duplicate » en DCP.
Nous souhaiterions utiliser la base légale générique (article 10(1)) et demander une exemption de bioéquivalence car le produit est exactement similaire (même usine de fabrication, même dose, même substance etc.).

Peut-on faire une demande de générique en DCP en faisant référence au dossier d'un produit déposé en procédure centralisée ?
Cette question s'est posée en mars 2016 au CMDh[91] qui y a répondu dans son compte rendu de réunion :

"Validation issue / FR
The CMDh discussed a validation issue related to a generic application with a centrally authorised reference medicinal product, where the generic applicant is related to the MAH of the originator. The product has the same qualitative and quantitative composition, the same manufacturing site and the same active substance manufacturer. Because the two products are the same, the applicant does not submit a bioequivalence study.
Due to the similarity to an informed consent application (Art. 10c), the CMDh was asked if the same route of application should be followed as per CMDh recommendations on informed consent applications in MRP and DCP, i.e. the generic should be submitted via the centralised procedure. The CMDh agreed that the generic can be submitted via DCP. The usual rules for a generic application apply." CMDh March 2016 minute

[91] Peter Bachmann et Christer Backman, « Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) », s. d., 23 March 2016, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205161609/https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2016_03_CMDh_Minutes.pdf

Le "cross-reference" entre AMM centralisée et une demande d'AMM décentralisée est donc en principe possible pour les demandes utilisant la base légale générique *qui peuvent même demander une exemption de bioéquivalence.*

3.4.2.1.2.2 Utilisation de la base légale « informed consent »

Nous allons encore une fois considérer la possibilité d'un produit ayant déjà une AMM centralisée dont le titulaire souhaite demander une AMM « duplicate » en DCP.
Nous souhaiterions utiliser la base légale « informed consent ».
Nous souhaitons donc savoir si le « cross-reference » est possible dans ce cas.

1) En mars 2003, le MRFG (Mutual Recognition Facilitation Group) a publié dans son compte rendu de réunion cette information[92] :

"Cross reference in a mutual recognition "informed consent" procedure to a centrally authorized product
The requirement for the use of 'informed consent' is stated in Article10. 1 a) i). It requires that the medicinal product is essentially similar to a medicinal product authorised in the Member State concerned by the application and that the holder of the marketing authorisation for the original product has consented to the use of the dossier.
The basic principle of 'informed consent' is the fact that the competent authority has already evaluated the dossier in question and granted a marketing authorisation.
The European Commission confirmed that as dossiers submitted for the centralised procedure have not been approved by competent authorities in the Member States this basic principle is not fulfilled and the 'informed consent' according to Article 10.1 a) I) cannot be relied upon. A cross reference to centralised marketing authorisations is therefore not possible."
Report from the meeting held on 17 march 2003 – EMEA

Cette information élimine donc probablement la possibilité de faire une demande d'AMM « duplicate » en utilisant la base légale « Informed Consent » en DCP pour un produit de référence ayant une AMM centralisée.

[92] COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS MARCH 2003 PLENARY MEETING MONTHLY REPORT, archivé le 23 mars 2019, https://web.archive.org/web/20230205162008/https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/committee-medicinal-products-human-use-chmp-march-2003-plenary-meeting-monthly-report_en.pdf

Toutefois, cela n'élimine pas la possibilité d'utiliser la base légale « informed consent » si le produit de référence a été demandé en décentralisée ou en nationale.

2) Le deuxième argument soutenant cette idée se trouve dans le document « Informed consent applications in mutual recognition and decentralised procedures » mis à jour en juillet 2022[93] :

"The authorisation of the informed consent application should follow the same authorisation route as the initial authorisation. Therefore a national, MRP or DCP informed consent application cannot refer to a centralised approved medicinal product cf. Commission Communication 98/C 229/03 and Commission Notice 'Handling of duplicate marketing authorisation applications of pharmaceutical products under Article 82(1) of Regulation (EC) No 726/2004' (2021/C 76/01)."

Cela limite donc l'utilisation la base légale « Informed consent » à l'utilisation dans le cadre d'une procédure identique à celui du produit de référence.

3) Dans ce même document :

« An informed consent application can only be submitted in Member States where the reference product is already authorised (valid marketing authorization) […]."

Cela limite donc les demandes « informed consent » en DCP au pays disposant déjà d'une AMM valide du produit de référence.

3.4.2.1.3 Possibilité d'utiliser une procédure décentralisée dans le cas d'un médicament de référence disposant d'une AMM nationale

Le compte rendu de réunion de janvier 2017 du CMDh soulève la possibilité d'utiliser l' « Informed consent » dans le cas où le produit de référence dispose d'AMM nationales dans plusieurs pays mais qui ne sont pas encore harmonisées :

[93] Informed consent applications in mutual recognition and decentralised procedures - July 2022, archivé le 5 février 2023, https://web.archive.org/web/20230205162622/https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_070_1999_Rev.5_07_2022_-_Recommendations_on_informed_consent_applications_in_MRP_DCP.pdf

« The CMDh discussed if an applicant could submit several parallel national informed consent applications in case the reference product is **nationally authorised and not harmonised**.

Some MSs were of the view that national applications would be possible. However, the CMDh agreed that national applications would be a breach of Article 17/18 of Directive 2001/83/EC.
In order to be able to validate Art. 10c applications in MRP/DCP, the reference product needs to be harmonised. If the applicant of the Art. 10c application is also the holder of the reference product, the reference product needs to be harmonised before an Art. 10c application can be submitted in MRP/DCP. Otherwise it is not possible to use Art. 10c as legal basis. In case a national informed consent MA already exists in one MS, this MA should be used as basis for a MRP following harmonisation of the reference product."

Ce texte nous apprend plusieurs choses :

- Il aborde le cas des AMMs « anciennes ». En effet, avant la formalisation par la directive de 2001/83/CE ou par la réglementation CE 726/2004, les laboratoires pouvaient parfois avoir des AMM nationales soumises dans différents pays. Celles-ci pouvaient ne pas être exactement similaires et conduisait alors à avoir plusieurs AMMs pour un même produit dans différents pays et non-harmonisées entre elles. Ces AMMs peuvent encore exister même si ce cas ne peut plus exister pour les nouveaux AMMs. **Pour utiliser « l'informed consent », les AMM nationales doivent d'abord être harmonisées.**
- Dans le cas où l'harmonisation a été effectué, rien n'empêche alors de demander une AMM « duplicate » avec l' « Informed consent » dans ce pays (si le produit de référence a une AMM nationale dans ce même pays).
- Il est ensuite possible d'étendre cet AMM « duplicate » à d'autres pays en utilisant la procédure de reconnaissance mutuelle. Cette possibilité est appuyée par le « Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use - Chapter 2 - Mutual Recognition", Partie "3.2 Procedure leading to mutual recognition":

"It is not possible for the same applicant (e.g. company belonging to the same mother company or group of companies or exercising concerted practices) to apply for a further national application referring to the identical marketing authorisation in the reference Member State. ***Therefore, an application for a "duplicate" (multiple applications) would have to be submitted to the reference Member State followed by mutual recognition of this second authorisation in other concerned Member States.*** *In this context, the fact that one company sells the right to use parts of its dossier*

to another company (allows an "informed consent" application) does not necessarily imply that these two companies must be considered as the same company.
Pharmaceutical companies which are independent from the marketing authorisation holder of the first authorisation would be allowed to ask for subsequent marketing authorisations, "national duplicates" of nationally authorised medicinal products in any Member State (the concerned Member State or the reference Member State)"

Il est possible d'utiliser la procédure décentralisée pour demander une AMM « duplicate » en se référant au produit de référence ayant une AMM nationale et en utilisant la base légale « informed consent ».

3.4.2.2 Calendrier DCP

3.4.2.2.1 Full dossier

Les demandes d'AMMs en procédure décentralisée doivent être évaluées en principe en 210 jours en moyenne comme les procédures centralisées pour une demande d'AMM basé sur un « full dossier ». Il existe un calendrier trouvable sur le site du CMDh.[94] Toutefois, contrairement à la procédure centralisée, ce calendrier est beaucoup moins fiable.

Dans la partie « 3.3.1.1.1.1. Les procédures existantes », le schéma place la procédure décentralisée et la reconnaissance mutuelle sous la « procédure basé sur la reconnaissance de la compétence de l'autorité d'un autre Etat de l'UE ». Dans la pratique, cela a pour conséquence de relier toutes les procédures aux procédure nationales des pays impliqués dans une procédure. Concrètement, il est important donc de préciser que les étapes indiquées dans le calendrier du CMDh sont respectées, mais les dates et délais peuvent varier selon la pratique des pays (jours fériés, capacité de l'agence, retards éventuels etc.).

Il faut donc considérer ce document comme des dates *indicatives* théoriques.

Les grandes étapes d'une procédure DCP peuvent être découpées comme ceci :

- Etapes avant la validation de la demande (14 jours)
- Evaluation de le demande I
- Evaluation de le demande II

[94] Disponible Annexe 17 et 18

- Validation de l'AMM par les Etats impliquées (30 jours en théorie, beaucoup plus dans la pratique).

Les différentes ressources peuvent être trouvées en annexe de cette thèse. [95]

3.4.2.2.2 Autres bases légales

Pour le calendrier des demandes basées sur d'autres bases légales (informed consent, générique etc.), il faut se référer à la documentation du pays de référence (RMS) de la procédure concernée.

3.4.2.3 Documents et informations nécessaires

Des informations sur la procédure ainsi que le contenu d'une demande en DCP pour une demande d'AMM « duplicate » peuvent être trouvées dans deux documents de références téléchargeables sur le site du CMDh :

- "Recommendations on multiple/duplicate applications in mutual recognition and decentralised procedures" mis à jour en mai 2016
- "Informed consent applications in mutual recognition and decentralised procedures" datant de juillet 2022

Ces documents sont fournis en annexe.[96]

3.4.2.4 Coût

La tarification des frais administratifs d'une procédure décentralisée est beaucoup plus complexe que lors d'une procédure centralisée.

En effet, elles dépendent des tarifs de chaque pays concerné par la demande.

Dans une procédure décentralisée, on nomme RMS (Reference Member State / pays de référence) le pays qui va « coordonner » la procédure ; les pays CMS (Concerned Member State / pays concerné) vont être les pays non RMS qui sont inclus dans la procédure.

Chaque pays va alors tarifier le laboratoire selon de multiples facteurs : « Suis-je RMS ou CMS ? », « Nature du produit ? » « Nombre de dose ? » « Base légale ? » etc.

[95] Disponible à l'Annexe 17

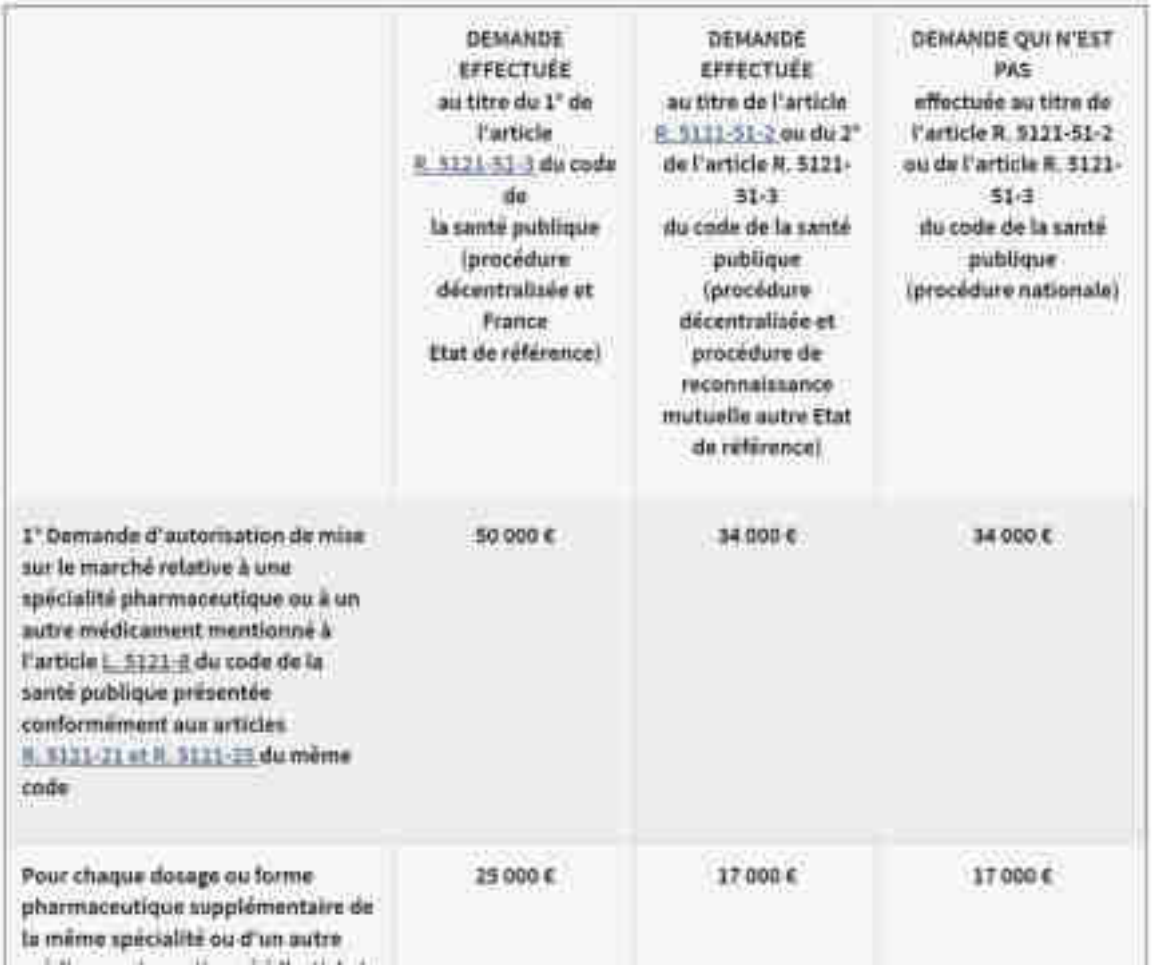
[96] Disponible à l'Annexe 19 et 20

Le coût total sera la somme de la tarification de tous les Etats inclus dans la procédure. Ce coût va donc aussi dépendre du nombre de pays inclus dans une DCP. Plus il y aura de pays inclus, plus le coût sera élevé.

En théorie, ce coût restera malgré tout inférieur à une procédure centralisée, sinon il serait absurde d'effectuer une DCP pour n'avoir une AMM que pour quelques pays.

On ne pourra donc pas donner une valeur standard pour le coût d'une DCP, il faudra se référer aux sites internet de chaque pays.

Pour information, la France publie ses tarifs dans son journal officiel :



	DEMANDE EFFECTUÉE au titre du 1° de l'article R. 5121-51-3 du code de la santé publique (procédure décentralisée et France Etat de référence)	DEMANDE EFFECTUÉE au titre de l'article R. 5121-51-2 ou du 2° de l'article R. 5121-51-3 du code de la santé publique (procédure décentralisée et procédure de reconnaissance mutuelle autre Etat de référence)	DEMANDE QUI N'EST PAS effectuée au titre de l'article R. 5121-51-2 ou de l'article R. 5121-51-3 du code de la santé publique (procédure nationale)
1° Demande d'autorisation de mise sur le marché relative à une spécialité pharmaceutique ou à un autre médicament mentionné à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique présentée conformément aux articles R. 5121-21 et R. 5121-23 du même code	50 000 €	34 000 €	34 000 €
Pour chaque dosage ou forme pharmaceutique supplémentaire de la même spécialité ou d'un autre	25 000 €	17 000 €	17 000 €

Source : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027011785/2013-09-16

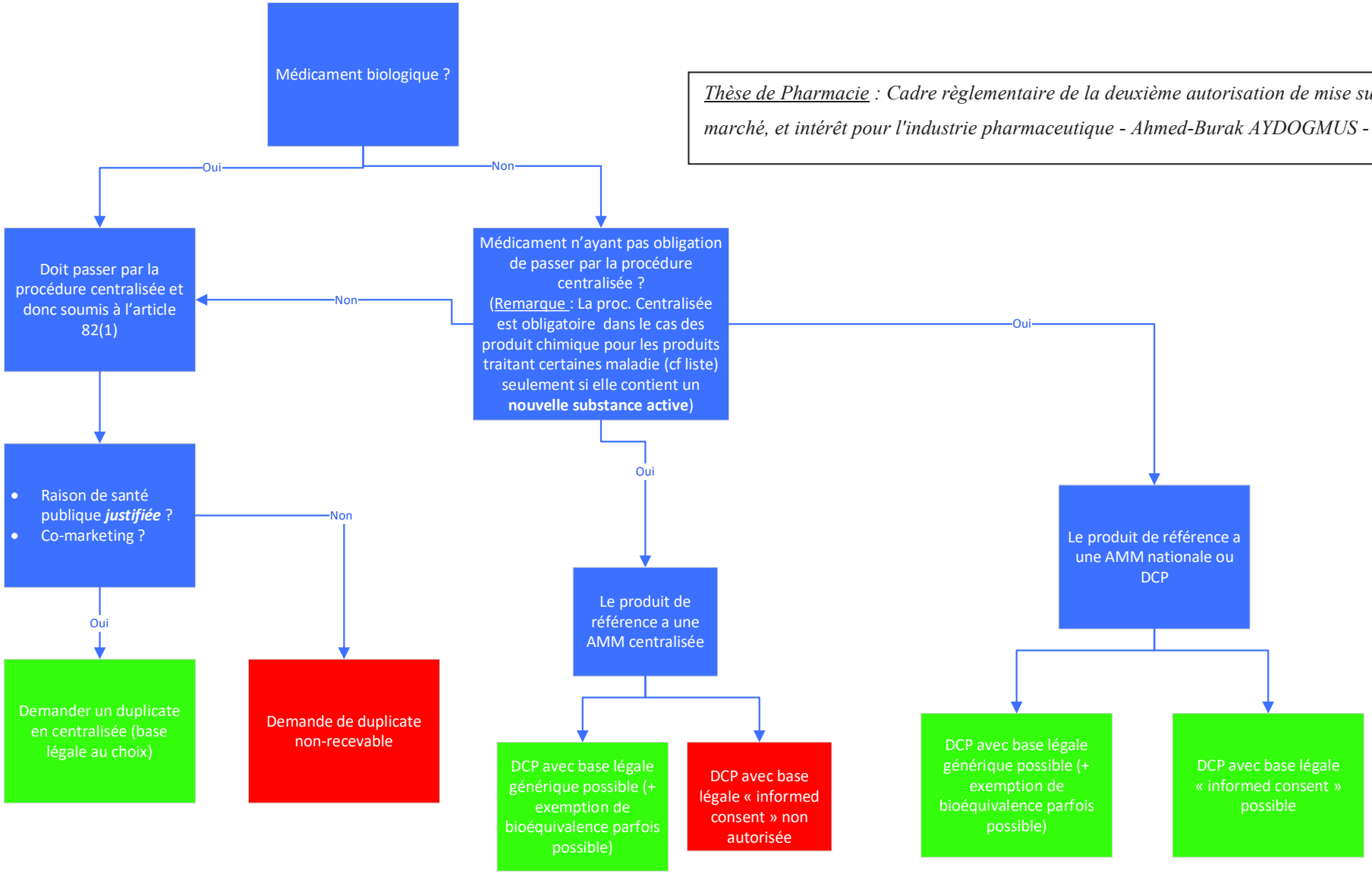
encore sur le site de l'ANSM :

https://web.archive.org/web/20230515000000*/https://ansm.sante.fr/page/amm-taxes-et-redevances

Les tarifs de chaque pays peuvent être trouvés sur leur site similaire (exemple : autorité du médicament compétente).

3.4.3. Schéma récapitulatif

Voici un schéma récapitulatif résumant les cas où la soumission d'une demande d'AMM « duplicate » peut être possible selon la procédure et la base légale de la demande :


Médicament biologique ?
Oui
Non
Doit passer par la procédure centralisée et donc soumis à l'article 82(1)
Médicament n'ayant pas obligation de passer par la procédure centralisée ? (Remarque : La proc. Centralisée est obligatoire dans le cas des produit chimique pour les produits traitant certaines maladie (cf liste) seulement si elle contient un **nouvelle substance active**)
Non
Oui
Raison de santé publique ***justifiée*** ?
Co-marketing ?
Non
Oui
Demander un duplicate en centralisée (base légale au choix)
Demande de duplicate non-recevable
Oui
Le produit de référence a une AMM centralisée
Le produit de référence a une AMM nationale ou DCP
DCP avec base légale générique possible (+ exemption de bioéquivalence parfois possible)
DCP avec base légale « informed consent » non autorisée
DCP avec base légale générique possible (+ exemption de bioéquivalence parfois possible)
DCP avec base légale « informed consent » possible

3.4.4. Procédure nationale

Les procédures nationales sont à étudier au cas par cas. Si le produit concerné n'entre pas dans le champ de la procédure centralisée obligatoire et donc de l'article 82(1), une procédure nationale est en théorie possible pour demander une AMM « duplicate » (sauf si cette AMM « duplicate » existe déjà dans un autre pays membre, dans ce cas, il faudra faire une reconnaissance mutuelle comme vu plus haut).

Toutefois, ce n'est pas parce que la législation européenne n'interdit pas une demande d'AMM « duplicate » nationale que cela signifie automatiquement qu'elle est autorisée par la législation nationale.

Il faut donc analyser la législation nationale de chaque pays pour savoir si elle accepte la soumission d'une demande d'AMM « duplicate ». Notons toutefois que même s'il s'avérait qu'une soumission dans un pays n'était pas autorisé par l'un des pays, il suffirait de le soumettre dans un pays l'autorisant puis d'étendre l'AMM par reconnaissance mutuelle dans ce premier pays. La législation Européenne obligerait cette reconnaissance (Arrêt Cassis de Dijon).

Nous n'allons pas analyser la législation de chaque pays de l'UE. Nous pouvons toutefois analyser celui de la France en la matière :

L'AMM est globalement décrite dans le code de la santé publique et plus précisément dans sa section 5 : « Autorisation de mise sur le marché (Articles R5121-21 à R5121-62) ».

L'article R5121-28 aborde décrit la base légale « informed consent » comme ceci :

« Par dérogation au 2° de l'article R. 5121-25, pour les médicaments mentionnés au présent article, le dossier joint à la demande d'autorisation de mise sur le marché est constitué dans les conditions suivantes : […]

4° Lorsque la demande porte sur un médicament de même composition qualitative et quantitative en substances actives et de même forme pharmaceutique qu'un médicament autorisé, dont le titulaire a consenti à ce qu'il soit fait recours à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique figurant au dossier de ce médicament, le dossier fourni à l'appui de la demande comporte une duplication du dossier pharmaceutique du médicament autorisé ; »

Il est donc techniquement possible de faire une demande sur cette base légale en France. La base légale générique est aussi décrite dans ce même article.

L'article R5121-29 décrit même une exonération possible d'étude de bioéquivalence dans certain cas de demande d'AMM générique :

« Pour l'application des dispositions du 1° de l'article R. 5121-28, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut exonérer le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché pour une spécialité générique de fournir les études de biodisponibilité prévues à l'article L. 5121-1 dans les hypothèses suivantes :

1° Son dossier est une simple duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence, et l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine de la substance active sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence ; […] »

Il n'y pas d'article dans le CSP (à notre connaissance) qui interdirait explicitement une demande d'AMM « duplicate ». Au contraire, les bases légales pouvant le permettre sont même décrite.

Nous pouvons donc partir du principe que tout ce qui n'est pas interdit est autorisé.

3.5. Cas de figure et exemples

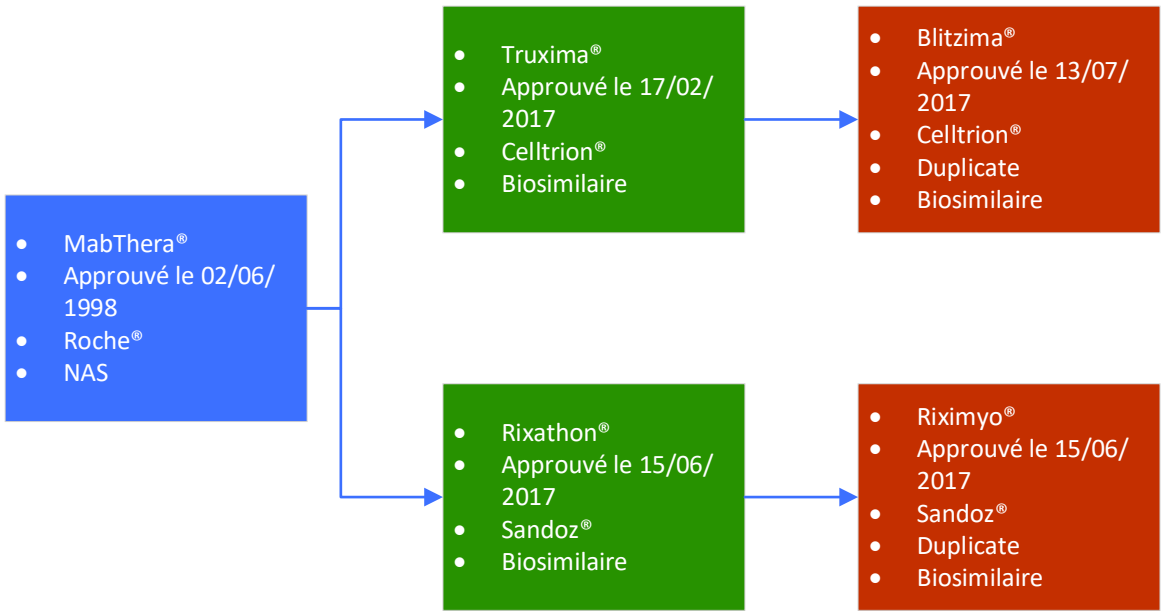
De nombreux exemple d'AMM « duplicate » peuvent être trouvé dans la liste envoyé par l'EMA et retravaillée. Ce tableau se trouve en annexe de cette thèse. Nous allons toutefois nous attarder sur quelques exemples précis.

3.5.1. Médicament biologique : rituximab

Le médicament MabThera® contenant le rituximab a été approuvé le 02/06/1998 pour le laboratoire Roche. Après expiration de son brevet, des biosimilaire ont commencé à entrer sur le marché.

Le 17/02/2017, un premier biosimilaire ayant pour nom Truxima® a été approuvé pour le laboratoire Celltrion. Le 13/07/2017, le médicament Blitzima®, duplicate de Truxima® a été approuvé pour Celltrion.

Le 15/06/2017, le biosimilaire Rixathon® a été approuvé pour Sandoz. Le 15/06/2017, son duplicate Riximyo® a été approuvé pour Sandoz aussi.



Réussir à accéder à l'ensemble des informations quant à la base légale utilisé, les arguments utilisés par les laboratoires dans ses discussions avec l'agence et la commission n'est pas chose aisé. Il faut croiser de nombreuses sources (compte rendu de réunion, article de presse etc.). Il est aussi parfois impossible d'accéder à ce genre d'information. Sans entrer dans les détails, nous pouvons toutefois être assuré que Blitzima® et Riximyo® sont bien des duplicates.

Leur lettre d'approbation[97] indique d'ailleurs :

« Il est également conforme à l'article 82, paragraphe 1, deuxième alinéa, du règlement (CE) no 726/2004 qui dispose que plus d'une demande peut être déposée pour un médicament lorsqu'il existe des raisons objectives et justifiées de santé publique ayant trait à la disponibilité du médicament pour les professionnels de santé et/ou les patients ou pour des raisons de co-marketing. »

Nous ne pouvons donc pas savoir l'argument précis utilisé par les laboratoires pour convaincre la commission de leur autoriser la soumission d'un duplicate.

Il faut toutefois savoir que les laboratoires sont ici des génériqueurs. Ce profil commercialise des produits en baissant les prix et essayant de faire des marges avec des volumes élevés. Nous pouvons supposer que l'argument d'améliorer l'accessibilité du médicament serait plus facilement accepté pour ce profil que celui d'un laboratoire innovant. L'argument d'un pays ayant une indication protégée n'étant pas envisageable sachant que le biosimilaire et le duplicate ont eu les mêmes indications dès leur approbation.

3.5.2. Duplicate dès la demande initiale – médicament chimique : fluticasone furoate / umeclidinium / vilanterol

Le médicament Trelegy Ellipta® et Elebrato Ellipta® contenant la combinaison substances actives fluticasone furoate / umeclidinium / vilanterol ont été approuvés le 15/11/2017 pour le laboratoire GSK.

L'évaluation de Trelegy Ellipta® a débutée en décembre 2016 selon le compte rendu de réunion du CHMP et apparait sous la référence EMEA/H/C/004363. La seconde apparition du médicament dans les comptes rendus du CHMP est en avril 2017 lorsque ce dernier adopte les questions à poser au laboratoire (D120). Toutefois, lors de cette deuxième apparition, Elebrato Ellipta® apparait aussi au même niveau d'évaluation que Trelegy Ellipta® (D120) avec pour référence EMEA/H/C/004781.

[97] Disponible à l'Annexe 21

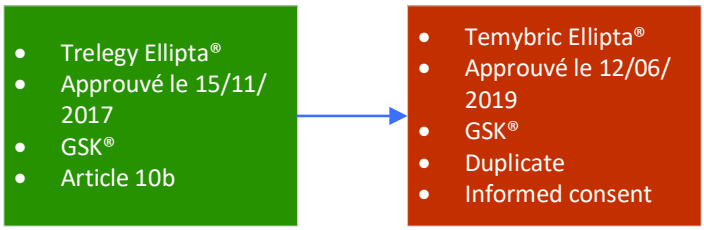
Cette apparition soudaine laisse entendre qu'une demande de duplicate a été fait en cours de route et l'évaluation des deux dossiers ne se fait pas en deux fois mais une fois pour les deux demandes.

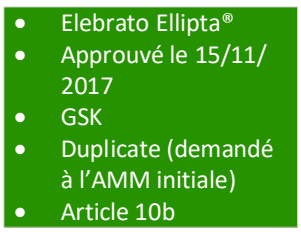
Nous pouvons voir dans leur « Public Assessment Report » que ces deux médicaments ont utilisés la base légale de l'article 10b (plus communément appelé « fixed combination products »). Le laboratoire a donc soumis des données complètes comme l'indique le document :

« The application submitted is composed of administrative information, **complete quality data, non-clinical and clinical data based on applicants'** own tests and studies and/or bibliographic literature substituting/supporting certain test(s) or study(ies)"

Nous pouvons voir dans la lettre d'approbation de la Commission Européenne que Elebrato Ellipta® est considéré comme le duplicate de Trelegy Ellipta®. Une phrase dans la lettre de Elebrato Ellipta® indiquant le bon respect de l'article 82(1) va dans ce sens et le tableau fourni de l'EMA nous confirme cette information.

Le 12/06/2019, le médicament Temybric Ellipta® a été approuvé par la Commission Européenne. La lettre d'approbation indique que ce médicament est bien un duplicate (référence à l'article 82) et son EPAR indique que la base légale « informed consent » a été utilisé avec pour produit de référence Trelegy Ellipta®. Toutefois, l'AMM de Temybric Ellipta® a été retiré le 19/08/2022 automatiquement car le produit n'a pas été commercialisé dans les trois années suivant l'obtention de l'AMM (sunset clause).





Ces AMM ont été délivrées après les Communiquée de la Commission Européenne encadrant les AMM « duplicate » (2010). Une justification argumentée était donc nécessaire pour que la Commission autorise ces AMM « duplicate ». Malheureusement, la justification précise utilisée par le

laboratoire demeure inconnue. Les échanges entre l'agence et le laboratoire étant confidentiels, seul un communiqué de presse aurait pu nous aider à avoir cette information, chose que nous n'avons pas trouvé.

4. Conclusion

Les laboratoires pharmaceutiques tendent à optimiser le cycle de vie des médicaments, afin d'assurer une continuité de l'accès des patients aux molécules qu'ils ont développées et commercialisées. Selon leur profil de "laboratoire générique" ou "laboratoire innovant", leur stratégie diffère sensiblement.

Depuis la crise financière de 2008, et l'endettement des Etats qui s'en est suivi, la fonction d'accès au marché - prix et remboursement - est progressivement devenue critique dans l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne. Les règles de fixation des prix des médicaments évoluent encore et deviennent de plus en plus complexes. Ceci a pour conséquence la nécessité d'élaborer des stratégies très en amont en incluant toujours plus de paramètres. Les laboratoires doivent davantage anticiper, et construire une stratégie, en incluant toujours plus de paramètres, pour donner l'accès des patients aux médicaments innovants.

Cela a conduit la fonction des affaires réglementaires à devenir plus stratégique et plus transverse encore que par le passé. En plus d'être indispensable à la bonne validation des différentes tâches administratives ou encore de coordonner les différents départements dans le cadre d'une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché, elle se doit de contribuer à l'élaboration de stratégies innovantes et originales, dans le but de préserver les intérêts des différents acteurs : les patients, les prescripteurs et les payeurs, au-delà, bien entendu, des agences sanitaires européenne et nationales.

Le présent mémoire a permis de préciser l'intérêt et les limites de certaines stratégies réglementaires visant à optimiser l'accès des médicaments aux patients.

En particulier, et cela malgré l'idée répandue - au vu de ma courte expérience - suivant laquelle il est devenu très difficile (pour ne pas dire quasiment impossible) pour un laboratoire innovant d'enregistrer un médicament « duplicate » à l'Agence Européenne du Médicament depuis le communiqué de la Commission Européenne publié en 2010 (et son complément en 2021), nous pensons qu'il est encore envisageable d'en commercialiser à condition d'appliquer une approche originale, qui exploiterait la procédure d'enregistrement décentralisée. Mais confirmer notre hypothèse nécessiterait de la tester en pratique, car la réaction des agences nationales est difficilement prévisible.

Notre raisonnement s'est basé sur les directives européennes existantes, souvent anciennes. Une révision de la législation européenne sur le médicament est actuellement à l'étude par la Commission Européenne. Les discussions quant au contenu de son projet sont toujours en cours.

5. Annexe

Annexe 1

LOUIS DEBACQ
Pharmacien de 1re Classe

LOI

CONTENANT organisation des Écoles de Pharmacie.

Du 21 Germinal an XI de la République française.

AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS.

BONAPARTE, premier Consul, PROCLAME Loi de la République le Décret suivant, rendu par le Corps législatif le 21 Germinal an XI, conformément à la proposition faite par le Gouvernement le 10 du même mois, communiquée au Tribunat le surlendemain.

DÉCRET.

TITRE PREMIER.

Organisation des Ecoles de Pharmacie.

ARTICLE PREMIER.

Il sera établi une Ecole de Pharmacie à Paris, à Montpellier, à Strasbourg et dans les Villes où seront placées les trois autres Ecoles de Médecine, suivant l'article XXV de la Loi du 11 Floréal an X.

II. Les Ecoles de Pharmacie auront le droit d'examiner et de recevoir,

---

CORPS LÉGISLATIF. *Du* 10 *Germinal.* Exposé des motifs; par FOURCROY, Conseiller d'État.

TRIBUNAT. *Du* 17. Rapport par CARRET.

CORPS LÉGISLATIF. *Du* 21. Discours par CARRET, Tribun.

pour toute la République, les Elèves qui se destineront à la pratique de cet Art ; elles seront de plus chargées d'en enseigner les principes et la théorie dans les Cours publics ; d'en surveiller l'exercice, d'en dénoncer les abus aux Autorités, et d'en étendre les progrès.

III. Chaque Ecole de Pharmacie ouvrira tous les ans et à ses frais au moins trois Cours expérimentaux, l'un sur la Botanique et l'Histoire Naturelle des médicamens, les deux autres sur la Pharmacie et la Chimie.

IV. Il sera pourvu par des Règlemens d'administration publique à l'organisation des Ecoles de Pharmacie, à leur administration, à l'enseignement qui y sera donné, ainsi qu'à la fixation de leurs dépenses et au mode de leur comptabilité.

V. Les donations et fondations relatives à l'enseignement de la Pharmacie pourront être acceptées par les Préfets, au nom des Ecoles de Pharmacie, avec l'autorisation du Gouvernement.

TITRE II.

Des Elèves en Pharmacie et de leur discipline.

VI. Les Pharmaciens des Villes où il y aura des Ecoles de Pharmacie, feront inscrire les Elèves qui demeureront chez eux, sur un registre tenu à cet effet dans chaque Ecole ; il sera délivré à chaque Elève une expédition de son inscription, portant ses nom, prénom, pays, âge et domicile ; cette inscription sera renouvelée tous les ans.

VII. Dans les Villes où il n'y aura point d'Ecole de Pharmacie, les Elèves domiciliés chez les Pharmaciens seront inscrits dans un registre tenu à cet effet par les Commissaires généraux de Police, ou par les Maires.

VIII. Aucun Elève ne pourra prétendre à se faire recevoir Pharmacien, sans avoir exercé pendant huit années au moins son Art dans des Pharmacies légalement établies. Les Elèves qui auront suivi pendant trois ans les Cours donnés dans une des Ecoles de Pharmacie ne seront tenus, pour être reçus, que d'avoir résidé trois autres années dans ces Pharmacies.

IX. Ceux des Elèves qui auront exercé pendant trois ans, comme Pharmaciens de deuxième classe, dans les Hôpitaux militaires ou dans les Hospices civils, seront admis à faire compter ce temps dans les huit années exigées.

Ceux qui auront exercé dans les mêmes lieux, mais dans un grade inférieur, pendant au moins deux années, ne pourront faire compter ce temps, quel qu'il soit, que pour ces deux années.

X. Les Elèves paieront une rétribution annuelle pour chaque Cours qu'ils voudront suivre dans les Ecoles de Pharmacie : cette rétribution, dont

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE
42350

maximum sera de *trente-six francs* par chacun des Cours, sera fixée pour chaque Ecole par le Gouvernement.

TITRE III.

Du mode et des frais de réception des Pharmaciens.

XI. L'examen et la réception des Pharmaciens seront faits, soit dans les six Ecoles de Pharmacie, soit par les Jurys établis dans chaque Département pour la réception des Officiers de Santé, par l'article XVI de la Loi du 19 Ventôse an XI.

XII. Aux Examinateurs désignés par le Gouvernement pour les Examens dans les Ecoles de Pharmacie, il sera adjoint, chaque année, deux Docteurs en médecine ou en chirurgie, Professeurs des Ecoles de Médecine : le choix en sera fait par les Professeurs de ces Ecoles.

XIII. Pour la réception des Pharmaciens, par les Jurys de Médecine, il sera adjoint à ces Jurys, par le Préfet de chaque Département, quatre Pharmaciens, légalement reçus, qui seront nommés pour cinq ans, et qui pourront être continués. A la troisième formation des Jurys, les Pharmaciens qui en feront partie, ne pourront être pris que parmi ceux qui auront été reçus dans l'une des six Ecoles de Pharmacie, créées par la présente Loi.

XIV. Ces Jurys, pour la réception des Pharmaciens, ne seront point formés dans les Villes où seront placées les six Ecoles de Médecine et les six Ecoles de Pharmacie.

XV. Les examens seront les mêmes dans les Ecoles et devant les Jurys. Ils seront au nombre de trois : deux de théorie, dont l'un sur les principes de l'Art, et l'autre sur la Botanique et l'Histoire naturelle des drogues simples; le troisième, de pratique, durera quatre jours, et consistera dans au moins neuf opérations chimiques et pharmaceutiques désignées par les Ecoles ou les Jurys. L'Aspirant fera lui-même ces opérations; il en décrira les matériaux, les procédés et les résultats.

XVI. Pour être reçu, l'Aspirant, âgé au moins de vingt-cinq ans accomplis, devra réunir les deux tiers des suffrages des Examinateurs. Il recevra des Ecoles ou des Jurys, un Diplôme qu'il présentera, à Paris, au Préfet de Police; et dans les autres Villes, au Préfet de Département, devant lequel il prêtera le serment d'exercer son Art avec probité et fidélité. Le Préfet lui délivrera, sur son Diplôme, l'acte de prestation de serment.

XVII. Les frais d'examen sont fixés à *neuf cents francs* dans les Ecoles de Pharmacie, *à deux cents francs* pour les Jurys. Les Aspirans seront tenus

de faire en outre les dépenses des opérations et démonstrations qui devront avoir lieu dans leur dernier examen.

XVIII. Le produit de la rétribution des Aspirans pour leurs études et leurs examens dans les Ecoles de Pharmacie sera employé aux frais d'administration de ces Ecoles, ainsi qu'il sera réglé par le Gouvernement, conformément à l'article IV ci-dessus.

XIX. Le même Règlement déterminera le partage de la rétribution payée par les Pharmaciens pour leur réception dans les Jurys, entre les Membres de ces Jurys.

XX. Tout mode ancien de réception, dans des lieux et suivant des usages étrangers à ceux qui sont prescrits par la présente Loi, est interdit, et ne donnera aucun droit d'exercer la Pharmacie.

TITRE IV.

De la Police de la Pharmacie.

XXI. Dans le délai de trois mois, après la publication de la présente Loi, tout Pharmacien ayant officine ouverte, sera tenu d'adresser copie légalisée de son titre, à Paris, au Préfet de Police, et dans les autres Villes, au Préfet de Département.

XXII. Ce titre sera également produit par les Pharmaciens, et sous les délais indiqués aux Greffes des Tribunaux de première instance, dans le ressort desquels se trouve placé le lieu où ces Pharmaciens sont établis.

XXIII. Les Pharmaciens reçus dans une des six Ecoles de Pharmacie, pourront s'établir et exercer leur profession dans toutes les parties du territoire de la République.

XXIV. Les Pharmaciens reçus par les Jurys ne pourront s'établir que dans l'étendue du Département où ils auront été reçus.

XXV. Nul ne pourra obtenir de Patente pour exercer la Profession de Pharmacien, ouvrir une Officine de Pharmacie, préparer, vendre ou débiter aucun médicament, s'il n'a été reçu suivant les formes voulues jusqu'à ce jour (1), ou s'il ne l'est dans l'une des Ecoles de Pharmacie, ou par l'un des Jurys, suivant celles qui sont établies par la présente Loi, et après avoir rempli les formalités qui y sont prescrites.

XXVI. Tout individu qui auroit une Officine de Pharmacie actuellement ouverte, sans pouvoir faire preuve du titre légal qui lui en donne le droit, sera tenu de se présenter, sous trois mois, à compter de l'établissement des

(1) consulter le jugement prononcé dans l'affaire du Sr Roberts. /
voir circulaires du ministre. /
voir le registre - correspond. 1833. — lettre du m. 10 9bre 1838.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

Ecoles de Pharmacie ou des Jurys, à l'une de ces Ecoles, ou à l'un de ces Jurys, pour y subir ses examens et y être reçu.

XXVII. Les Officiers de Santé, établis dans des Bourgs, Villages ou Communes où il n'y auroit pas de Pharmaciens ayant Officine ouverte, pourront, nonobstant les deux articles précédens, fournir des médicamens simples ou composés aux personnes près desquelles ils seront appelés, mais sans avoir le droit de tenir une Officine ouverte.

XXVIII. Les Préfets feront imprimer et afficher, chaque année, les Listes des Pharmaciens, établis dans les différentes Villes de leur Département. Ces Listes contiendront les noms, prénoms des Pharmaciens, les dates de leur réception, et les lieux de leur résidence.

XXIX. A Paris, et dans les Villes où seront placées les nouvelles Ecoles de Pharmacie, deux Docteurs et Professeurs des Ecoles de Médecine, accompagnés des Membres des Ecoles de Pharmacie, et assistés d'un Commissaire de Police, visiteront, au moins une fois l'an, les officines et magasins des Pharmaciens et Droguistes, pour vérifier la bonne qualité des drogues et médicamens simples et composés. Les Pharmaciens et Droguistes seront tenus de représenter les drogues et compositions qu'ils auront dans leurs magasins, officines et laboratoires. Les drogues mal préparées ou détériorées, seront saisies à l'instant par le Commissaire de Police; et il sera procédé ensuite conformément aux Lois et Règlemens actuellement existans.

XXX. Les mêmes Professeurs en médecine et Membres des Ecoles de Pharmacie, pourront, avec l'autorisation des Préfets, Sous-Préfets ou Maires, et assistés d'un Commissaire de Police, visiter et inspecter les magasins de drogues, laboratoires et officines des Villes placées dans le rayon de dix lieues de celles où sont établies les Ecoles, et se transporter dans tous les lieux où l'on fabriquera et débitera, sans autorisation légale, des préparations ou compositions médicinales. Les Maires et Adjoints, ou à leur défaut, les Commissaires de Police, dresseront Procès-verbal de ces visites, pour, en cas de contravention, être procédé contre les délinquans, conformément aux Lois antérieures.

XXXI. Dans les autres Villes et Communes, les visites indiquées ci-dessus seront faites par les Membres des Jurys de médecine, réunis aux quatre Pharmaciens qui leur sont adjoints par l'article XIII.

XXXII. Les Pharmaciens ne pourront livrer et débiter des préparations médicinales ou drogues composées quelconques, que d'après la prescription qui en sera faite par des Docteurs en Médecine ou en Chirurgie, ou par des Officiers de Santé, et sur leur signature. Ils ne pourront vendre aucun remède

secret. Ils se conformeront, pour les préparations et compositions qu'ils devront exécuter et tenir dans leurs officines, aux formules insérées et décrites dans les Dispensaires ou Formulaires qui ont été rédigés ou qui le seront dans la suite par les Ecoles de Médecine. Ils ne pourront faire, dans les mêmes lieux ou officines, aucun autre commerce ou débit que celui des drogues ou préparations médicinales.

XXXIII. Les Epiciers et Droguistes ne pourront vendre aucune composition ou préparation pharmaceutique, sous peine de *cinq cents francs* d'amende. Ils pourront continuer de faire le commerce en gros des drogues simples, sans pouvoir néanmoins en débiter aucune au poids médicinal.

XXXIV. Les substances vénéneuses, et notamment l'arsenic, le réalgar, le sublimé corrosif, seront tenues, dans les officines des Pharmaciens et les boutiques des Epiciers, dans des lieux sûrs et séparés, dont les Pharmaciens et Epiciers seuls auront la clef, sans qu'aucun autre individu qu'eux puisse en disposer. Ces substances ne pourront être vendues qu'à des personnes connues et domiciliées qui pourroient en avoir besoin pour leur profession ou pour cause connue, sous peine de *trois mille francs* d'amende de la part des vendeurs contrevenans.

XXXV. Les Pharmaciens et Epiciers tiendront un registre coté et paraphé par le Maire ou le Commissaire de Police, sur lequel registre ceux qui seront dans le cas d'acheter des substances vénéneuses inscriront de suite et sans aucun blanc, leurs noms, qualités et demeures, la nature et la quantité des drogues qui leur ont été délivrées, l'emploi qu'elles se proposent d'en faire, et la date exacte du jour de leur achat; le tout à peine de *trois mille francs* d'amende contre les contrevenans. Les Pharmaciens et les Epiciers seront tenus de faire eux-mêmes l'inscription, lorsqu'ils vendront ces substances à des individus qui ne sauront point écrire, et qu'ils connoîtront comme ayant besoin de ces mêmes substances.

XXXVI. Tout débit au poids médicinal, toute distribution de drogues et préparations médicamenteuses sur des théâtres ou étalages, dans les places publiques, foires et marchés, toute annonce et affiche imprimée qui indiqueroit des remèdes secrets, sous quelque dénomination qu'ils soient présentés, sont sévèrement prohibés. Les individus qui se rendroient coupables de ce délit, seront poursuivis par mesure de Police correctionnelle, et punis conformément à l'article LXXXIII du Code des délits et des peines.

XXXVII. Nul ne pourra vendre à l'avenir des plantes ou des parties de plantes médicinales indigènes, fraîches ou sèches, ni exercer la Profession d'Herboriste, sans avoir subi auparavant, dans une des Ecoles de Pharmacie,

ou pardevant un Jury de Médecine, un examen qui prouve qu'il connoît exactement les plantes médicinales, et sans avoir payé une rétribution qui ne pourra excéder *cinquante francs* à Paris, et *trente francs* dans les autres Départemens pour les frais de cet examen. Il sera délivré aux Herboristes, un Certificat d'examen par l'Ecole ou le Jury par lesquels ils seront examinés ; et ce Certificat devra être enregistré à la Municipalité du lieu où ils s'établiront.

XXXVIII. Le Gouvernement chargera les Professeurs des Ecoles de Médecine, réunis aux Membres des Ecoles de Pharmacie, de rédiger un *Codex* ou Formulaire contenant les préparations médicinales et pharmaceutiques qui devront être tenues par les Pharmaciens. Ce Formulaire devra contenir des préparations assez variées pour être appropriées à la différence du climat et des productions des diverses parties du territoire français ; il ne sera publié qu'avec la sanction du Gouvernement, et d'après ses ordres.

Collationné à l'original par nous Président et Secrétaires du Corps législatif. A Paris, le 21 Germinal an XI de la République française. *Signé* FAULCON, *Président* ; HÉMART, F.-A. TRUMEAU, GRAPPE, LIGNIVILLE, *Secrétaires.*

SOIT la présente Loi revêtue du sceau de l'Etat, insérée au Bulletin des Lois, inscrite dans les registres des Autorités judiciaires et administratives, et le Grand-Juge, Ministre de la Justice, chargé d'en surveiller la publication. A Saint-Cloud, le premier Floréal an XI de la République.

ARRÊTÉ

Contenant Règlement sur les Écoles de Pharmacie.

Saint-Cloud, le 25 Thermidor an XI de la République.

Le Gouvernement de la République, sur le rapport du Ministre de l'Intérieur :

Vu la loi du 21 Germinal an XI, contenant organisation des Ecoles de Pharmacie ; le Conseil d'État entendu,

Arrête :

TITRE PREMIER.

Composition des Ecoles.

Article premier.

Les Ecoles de Pharmacie seront composées d'un Directeur, d'un Trésorier et de trois Professeurs ; dans les Villes où la population le permettra, il pourra être nommé un ou deux Adjoints aux Professeurs.

A Paris, il y aura quatre Professeurs ; chacun des Professeurs et le Directeur auront un Adjoint.

Administration.

II. Le Directeur, le Trésorier, le Directeur adjoint, et, dans les Ecoles où cette dernière place n'aura pas lieu, un des Professeurs, formeront l'administration de l'Ecole. Ils seront chargés de la représenter, de suivre les affaires qui l'intéressent, d'y maintenir la discipline, et de dénoncer aux Autorités les abus qui surviendront.

III. Le Directeur restera en place pendant cinq ans, et sera remplacé par le Directeur adjoint, ou le Professeur qui en tiendra la place ; l'un et l'autre pourront être réélus. Le Trésorier sera nommé pour trois ans, et sera rééligible.

IV. La première nomination aux places d'administration sera faite par le Gouvernement. A chaque vacance, les Membres de l'Ecole réunis présenteront au Gouvernement un Candidat choisi ; soit parmi les Professeurs, soit parmi les Pharmaciens reçus dans les Ecoles. Pendant les dix premières années, les Candidats pourront être pris parmi les anciens Pharmaciens reçus.

V. Le Directeur convoquera et présidera les Assemblées, les Examens et toutes les Séances publiques. Il sera remplacé, en cas d'absence, par le Directeur adjoint, ou par le Professeur qui en tient lieu. En l'absence de l'un et de l'autre, le plus ancien d'âge des Professeurs en remplira les fonctions.

VI. Sur la demande des Professeurs, le Directeur sera tenu de convoquer une Assemblée de l'Ecole.

VII. L'administration s'assemblera au moins une fois par mois, et plus souvent si elle le juge nécessaire.

VIII. Le Trésorier sera chargé des recettes et des dépenses ordinaires.

IX. Les dépenses extraordinaires seront arrêtées dans une Assemblée des Professeurs réunis à l'administration, et à la majorité des suffrages.

X. Chaque année, dans les premiers jours de Vendémiaire, le Trésorier rendra compte des recettes et dépenses de l'année précédente, dans une Assemblée générale de l'Ecole : ce compte sera vérifié par les Préfets de Département, et à Paris par le Préfet de Police.

Il sera soumis ensuite à l'approbation du Ministre de l'Intérieur.

TITRE II.

Instruction.

XI. Chaque Ecole de Pharmacie ouvrira, tous les ans, quatre Cours ; SAVOIR :

Le premier, sur la Botanique ;
Le second, sur l'Histoire naturelle des médicamens ;
Le troisième, sur la Chimie ;
Le quatrième, sur la Pharmacie.

Chacun des trois premiers sera spécialement applicable à la Science pharmaceutique. Les deux premiers pourront être faits par le même Professeur.

XII. Dans les Ecoles où il y aura des adjoints, ceux-ci ne remplaceront les Professeurs que dans le cas d'empêchement légitime, et d'après l'autorisation de l'Ecole. Le Directeur et le Trésorier pourront également suppléer le Professeur.

XIII. La première nomination des Professeurs et des Adjoints sera faite par le Gouvernement. Lorsqu'une chaire deviendra vacante, l'Ecole, conformément à l'article XXVI de la Loi du 11 Floréal an x, sur l'Instruction publique, présentera au Gouvernement un des trois Candidats appelés à la remplir. Les uns et les autres seront également pris parmi les Pharmaciens

reçus dans l'une des six Ecoles, ou dans les ci-devant Collèges. Les mêmes mesures seront adoptées, pour la nomination aux places de Professeurs adjoints.

XIV. Les Professeurs sont conservateurs, chacun dans sa partie, des objets servant à l'usage des Cours.

XV. Les frais que nécessiteront les Cours seront réglés et arrêtés tous les ans, dans une Assemblée de l'Ecole, convoquée à cet effet.

XVI. Les Cours commenceront annuellement le premier Germinal, et finiront le premier Fructidor; ils seront annoncés par des affiches.

XVII. Les Professeurs titulaires recevront une indemnité qui ne pourra excéder *quinze cents francs* pour chacun; le Bureau d'administration fixera l'indemnité que recevront les Adjoints pour les leçons qu'ils seront chargés de faire.

XVIII. Les Elèves qui suivront les Cours, seront tenus de s'inscrire au Bureau d'administration de l'Ecole; après cette inscription et le paiement de la rétribution, fixée d'après l'article X de la Loi, il leur sera délivré une Carte qu'ils présenteront pour être admis aux leçons.

XIX. A la fin des Cours, il sera délivré des Certificats d'études aux Elèves qui les auront suivis. Ces Certificats ne seront accordés que sur l'attestation du Professeur, qui prouvera l'assiduité de l'Elève aux leçons.

XX. Pour constater l'assiduité des Elèves qui suivront les Cours, chaque Professeur aura une feuille de présence, sur laquelle les Elèves s'inscriront à chaque Séance; il sera fait, en outre, un appel au moins une fois par semaine.

XXI. Le relevé des feuilles, fait à la fin des Cours, constatera l'assiduité des Elèves, auxquels il ne pourra être délivré de Certificats qu'autant que, par des raisons légitimes, ils ne se seront pas absentés plus de six fois.

XXII. Les Ecoles seront autorisées à prélever sur leurs fonds, une somme destinée à une Distribution annuelle de Prix. A cet effet, il y aura à la fin de l'année scolaire, un Concours ouvert pour chacune des Sciences qui seront enseignées dans les Ecoles.

TITRE III.

Réceptions, 1°. *dans les Ecoles.*

XXIII. Lorsqu'un Elève voudra se faire recevoir, il se munira des Certificats de l'Ecole où il aura étudié, et des Pharmaciens chez lesquels il aura pratiqué son Art, ainsi que d'une attestation de bonne vie et mœurs, signée de deux Citoyens domiciliés et de deux Pharmaciens reçus légalement; il y

joindra son Extrait de naissance, pour prouver qu'il a vingt-cinq ans accomplis, et une demande écrite.

XXIV. L'Ecole, dans sa plus prochaine assemblée, délibérera sur la demande de l'Aspirant; et d'après le rapport du Directeur, si elle juge ses certificats suffisans, elle lui indiquera un jour pour commencer ses examens. Extrait de cette délibération lui sera remis par écrit; et il en sera donné avis par le Directeur de l'Ecole, dans les vingt-quatre heures, aux deux Professeurs des Ecoles de Médecine désignés pour les examens.

XXV. L'intervalle entre chaque examen sera au plus d'un mois. Ces examens seront publics; ils n'auront lieu qu'après le dépôt, fait à la caisse de l'Ecole, de la somme fixée pour chacun d'eux. Dans le premier, l'Aspirant justifiera de ses connoissances dans la langue latine.

XXVI. Dans lesdits examens, l'Aspirant sera interrogé par les deux Professeurs de l'Ecole de Médecine, par le Directeur et deux Professeurs de l'Ecole de Pharmacie : ces derniers alterneront à cet effet.

Ceux des Membres de l'Ecole qui ne seront pas appelés à interroger, seront néanmoins invités à assister aux examens, et recevront une part des droits de présence fixés pour ces actes.

XXVII. Chaque examen fini, tous les Membres présens procéderont au scrutin, dont le dépouillement sera fait par le Directeur, qui en annoncera le résultat à l'Assemblée et au Candidat. Pour être admis, il faudra avoir réuni au moins les deux tiers des suffrages des présens à l'acte.

XXVIII. Dans le cas où le Candidat n'auroit pas réuni les suffrages, il sera tenu de subir de nouveau son examen; mais il ne pourra se représenter qu'au bout de trois mois.

Si, à cette seconde épreuve, il n'a pas encore réuni les suffrages, il sera ajourné à un an; il ne pourra même se représenter à une autre Ecole qu'après ce délai expiré.

XXIX. Les examens achevés, si le Candidat est admis, il lui sera délivré, dans la huitaine, un Diplôme de Pharmacien suivant le modèle n°. 1er, ci-annexé, signé, au nom de l'Ecole, par le Directeur et son Adjoint, et par les Docteurs présens aux examens. Ce Diplôme sera légalisé par les Autorités compétentes.

XXX. Les droits de présence dans tous les examens seront de *dix francs* pour les Professeurs des Ecoles de Médecine et pour le Directeur de l'Ecole de Pharmacie; ils seront de *six francs* pour les Professeurs de ces Ecoles qui seront Examinateurs, et de moitié de cette dernière somme pour les Membres de l'Ecole présens qui ne seront point Examinateurs.

XXXI. Les frais pour les examens seront fixés; savoir, pour chacun des deux premiers, à *deux cents francs;* pour le troisième, à *cinq cents francs :* les frais des opérations exigées des Aspirans, et qui sont à leur charge, suivant l'article XVII de la Loi du 21 Germinal an XI, ne pourront excéder *trois cents francs.*

Réceptions, 2°. *dans les Jurys.*

XXXII. Les Elèves en Pharmacie qui desireront se faire recevoir par les Jurys, adresseront, au moins deux mois d'avance, au Préfet du Département, leurs demandes, avec les certificats d'études, attestations de bonne vie et mœurs, et autres actes mentionnés art. XXIII. Sur le vu de ces pièces, et si elles sont jugées suffisantes, le Préfet les informera du jour où l'ouverture du Jury, pour les examens de Pharmacie, aura été fixée.

XXXIII. Les examens devant les Jurys, seront publics; ils se succéderont sans intervalle, s'il n'y a pas lieu de remettre l'Aspirant à un autre temps, dans lequel cas il sera ajourné à la tenue du Jury de l'année suivante; les Préfets désigneront aux Jurys un local, et les moyens nécessaires pour que ces examens, sur-tout celui de pratique, puissent être faits convenablement.

XXXIV. Les examens finis, si le Candidat a réuni les deux tiers des suffrages, il lui sera délivré par le Jury un Diplôme de Pharmacien, suivant le Modèle n°. 2, ci-annexé, lequel sera signé par tous les Membres composant le Jury.

XXXV. Les frais de ces examens sont fixés, savoir, pour chacun des deux premiers, à *cinquante francs*, et *cent francs* pour le troisième.

XXXVI. La rétribution sera fixée à une somme égale, dans ces examens, pour chacun des Membres du Jury.

TITRE IV.

Police, 1°. *Elèves.*

XXXVII. Il sera tenu, au Bureau d'administration de chaque Ecole, un registre sur lequel s'inscriront les Elèves attachés aux Pharmaciens des Villes où il y aura des Ecoles établies. Extrait de cette inscription leur sera remis signé par l'Administration.

XXXVIII. Aucun Elève ne pourra quitter un Pharmacien, sans l'avoir averti huit jours d'avance.

Il sera tenu de lui demander un acte qui constate que l'avertissement a été donné. En cas de refus du Pharmacien, l'Elève fera sa déclaration au Directeur de l'Ecole et au Commissaire de Police, ou au Maire qui l'aura inscrit.

XXXIX. L'Elève qui sortira de chez un Pharmacien, ne pourra entrer dans une autre Pharmacie qu'en faisant sa déclaration à l'Ecole de Pharmacie et au Commissaire de Police, ou au Maire qui l'aura inscrit.

POLICE, 2°. *Pharmaciens.*

XL. Les Pharmaciens qui voudront former un établissement dans les Villes où il y aura une Ecole autre que celle où ils auront obtenu leur Diplôme, seront tenus d'en informer l'administration de l'Ecole, à laquelle ils présenteront leur acte de réception, en même temps qu'ils le produiront aux Autorités compétentes.

XLI. Au décès d'un Pharmacien, la Veuve pourra continuer de tenir son Officine ouverte pendant un an, aux conditions de présenter un Elève âgé au moins de vingt-deux ans à l'Ecole, dans les Villes où il en sera établi; au Jury de son Département, s'il est rassemblé, ou aux quatre Pharmaciens agrégés au Jury par le Préfet, si c'est dans l'intervalle des sessions de ce Jury.

L'Ecole ou le Jury, ou les quatre Pharmaciens agrégés, s'assureront de la moralité et de la capacité du Sujet, et désigneront un Pharmacien pour diriger et surveiller toutes les opérations de son Officine.

L'année révolue, il ne sera plus permis à la Veuve de tenir sa Pharmacie ouverte.

Visite et Inspection des Pharmaciens.

XLII. Il sera fait au moins une fois par an, conformément à la Loi, des visites chez les Pharmaciens, les Droguistes et les Epiciers.

A cet effet, le Directeur de l'Ecole de Pharmacie s'entendra avec celui de l'Ecole de Médecine, pour demander aux Préfets de Départemens, et à Paris au Préfet de Police, d'indiquer le jour où les visites pourront être faites, et de désigner le Commissaire qui devra y assister.

Il sera payé pour les frais de ces visites, *six francs* par chaque Pharmacien, et *quatre francs* par chaque Epicier ou Droguiste, conformément à l'article XVI des Lettres-Patentes du 10 Février 1780.

Des Herboristes.

XLIII. Dans les Départemens où seront établies des Ecoles de Pharmacie, l'examen des Herboristes sera fait par le Directeur, le Professeur de Botanique et l'un des Professeurs de Médecine.

Cet examen aura pour objet la connoissance des Plantes médicinales, les précautions nécessaires pour leur dessiccation et leur conservation. Les frais de cet examen, fixé à *cinquante francs* à Paris, et à *trente francs* dans les autres Ecoles, ainsi que dans les Jurys, seront partagés également entre les Examinateurs des Ecoles ou des Jurys.

+ - prénom. - 1899. dépôt
du bulletin - au bureau 1899 -

XLIV. Dans les Jurys, l'examen sera fait par l'un des Docteurs en Médecine ou en Chirurgie et deux des Pharmaciens adjoints au Jury : la rétribution sera la même pour chacun des Examinateurs.

XLV. Il sera délivré à l'Herboriste reçu dans les Ecoles, un Certificat d'examen, signé de trois Examinateurs, lequel sera enrégistré, ainsi qu'il est prescrit par la Loi.

Dans les Jurys, ce Certificat sera signé par tous les Membres du Jury.

XLVI. Il sera fait annuellement des visites chez les Herboristes, par le Directeur et le Professeur de Botanique, et l'un des Professeurs de l'Ecole de Médecine, dans les formes voulues par l'article XXIX de la Loi.

Dans les Communes où ne sont pas situées les Ecoles, ces visites seront faites conformément à l'article XXXI de la Loi.

XLVII. Le Ministre de l'intérieur est chargé de l'exécution du présent Arrêté, qui sera inséré au Bulletin des Lois.

Le premier Consul, signé BONAPARTE.

Par le premier Consul : *le Secrétaire d'Etat*, signé HUGUES-B. MARET.

Le Ministre de l'intérieur, signé CHAPTAL.

N°. I.

Modèle de Diplôme de Pharmacien, à délivrer par les Ecoles.

Nous sousignés, Professeurs à l'Ecole de Pharmacie de et Professeurs à l'Ecole de Médecine de la même Ville, en exécution de la Loi du 21 Germinal an XI, certifions que le Citoyen (*nom et prénom*), âgé de , natif d (*noms de la commune et du département*), après avoir subi, conformément à l'article XV de la Loi précitée, les deux examens de théorie ; savoir, le premier, le (*la date du jour*), sur les principes de l'art, et le second, le , sur la Botanique et l'Histoire naturelle des drogues simples , s'est présenté le à l'examen pratique, lequel a consisté en (*indiquer le nombre des opérations, lequel, d'après la loi, doit être de neuf au moins*) opérations chimiques et pharmaceutiques qui lui ont été désignées, et qu'il a exécutées lui-même.

Dans lesquels actes probatoires, et qui ont eu lieu publiquement, le Citoyen ayant donné des preuves de son savoir, nous le déclarons pourvu des connoissances exigibles pour l'exercice de la Pharmacie, et à cet effet lui délivrons le présent Diplôme, muni du sceau de l'Ecole.

N°. II.

Modèle de Diplôme de Pharmacien, à délivrer par les Jurys.

Nous soussignés, Docteurs en Médecine et en Chirurgie, composant le Jury médical du Département d et Pharmaciens-adjoints audit Jury, et nommés par le Préfet du Département, en exécution de l'article XIII de la Loi du 21 Germinal an XI, relative à l'organisation et à la police de la Pharmacie, certifions que le Citoyen (*nom et prénom*), âgé de natif d (*noms de la commune et du département*), après avoir subi, conformément à l'article XVI de la Loi précitée, les deux examens de théorie, savoir, le premier, le (*la date du jour*), sur les principes de l'art, et le second, le sur la Botanique et l'Histoire naturelle des drogues simples, s'est présenté le à l'examen pratique, lequel a consisté en (*indiquer le nombre des opérations, lequel, d'après la loi, doit être de neuf au moins*) opérations chimiques et pharmaceutiques qui lui ont été désignées, et qu'il a exécutées lui-même.

Dans lesquels actes probatoires, et qui ont eu lieu publiquement, le citoyen ayant donné des preuves de son savoir, nous le déclarons pourvu des connoissances exigibles pour l'exercice de la Pharmacie, et à cet effet lui délivrons le présent Diplôme, muni du sceau du Jury.

N°. III.

Modèle de Certificat d'Herboriste.

Nous soussignés (*Professeurs à l'Ecole de Pharmacie de et Professeurs à l'Ecole de Médecine de la même ville*), ou (*Docteurs en Médecine et en Chirurgie, composant le Jury médical du Département d et Pharmaciens adjoints audit Jury, nommés par le Préfet du Département*), en exécution de la Loi du 21 Germinal an XI, relative à l'organisation et à la police de la Pharmacie, certifions que le citoyen (*nom et prénom*), âgé de , natif d (*noms de la commune et du département*), a subi l'examen prescrit par l'article XXXVII de ladite Loi: dans lequel examen ledit citoyen ayant donné la preuve qu'il connoît avec exactitude les plantes médicinales, nous lui délivrons le présent Certificat.

Certifié conforme, *le Secrétaire d'Etat*, signé Hugues-B. Maret.

Le Ministre de l'intérieur, signé Chaptal.

A PARIS, DE L'IMPRIMERIE DE COUTURIER,
Imprimeur de l'Ecole de Pharmacie.

Annexe 2

Soixante-treizième année. — N° 262. Le Numéro : 1 franc. Samedi 20 Septembre 1941.

JOURNAL OFFICIEL

DE L'ÉTAT FRANÇAIS

LOIS ET DÉCRETS

ARRÊTÉS, CIRCULAIRES, AVIS, COMMUNICATIONS, INFORMATIONS ET ANNONCES

ABONNEMENTS (COMPTE CHÈQUE POSTAL : 100.97, Paris)		UN AN	SIX MOIS	TROIS MOIS
France, Colonies et pays de protectorat français		280 fr.	120 fr.	65 fr.
Etranger.	Pays accordant 50 % sur les tarifs postaux	405 »	225 »	125 »
	Autres pays	570 »	300 »	165 »

Les abonnements partent du 1er ou du 16 de chaque mois.

L'Édition des « LOIS ET DÉCRETS » comprend : 1° les textes des lois, décrets, arrêtés, décisions, instructions et circulaires ; 2° les avis, communications, informations et annonces.

JOINDRE LA DERNIÈRE BANDE aux recouvrements et réclamations	DIRECTION, RÉDACTION ET ADMINISTRATION VICHY (ALLIER)	POUR LES CHANGEMENTS D'ADRESSE AJOUTER 1 FR. 50

SOMMAIRE

LOIS

N° 2000. Loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie (p. 4089).

N° 2001. Loi du 17 septembre 1941 modifiant les articles 3 et 4 de la loi du 18 janvier 1941 portant création des chantiers de la jeunesse (p. 4074).

N° 2002. Loi du 18 septembre 1941 relative à l'apurement, pendant la période de la guerre, des comptes présentés par les comptables publics en fonctions aux armées (p. 4074).

DÉCRETS, ARRÊTÉS ET CIRCULAIRES

Présidence du conseil.

Liste, par ordre d'ancienneté, des dignitaires (hauts grades et officiers de ligne) de la franc-maçonnerie (suite) (p. 4075).

Ministère de la justice.

N° 2071. *Décret* du 6 septembre 1941 portant nomination (magistrature) (p. 4085).

Arrêtés portant nominations, réintégration, admissions à la retraite, rapportant une nomination, chargeant de l'instruction et des fonctions de juge de paix (magistrature) (rectificatif) (p. 4076).

Ministère de l'intérieur.

N°s 2062 et 2069. *Décrets* des 18 juillet et 9 septembre 1941 portant changements de noms de communes (p. 4082).

N° 2057 (Algérie). *Décret* du 13 septembre 1941 rendant applicable à l'Algérie la loi du 4 août 1941 qui a modifié la loi du 11 octobre 1940 sur le travail féminin (p. 4086).

(1 f.)

N° 2013. *Décret* du 17 septembre 1941 supprimant deux emplois dans les cadres de la police nationale (p. 4084).

Arrêtés du 17 septembre 1941 portant dissolution de conseils municipaux et institution de délégations spéciales (p. 4080).

Arrêté nommant des adjoints aux maires (p. 4077).

Ministère de l'économie nationale et des finances.

Arrêté désignant les membres suppléants du comité permanent d'organisation professionnelle des banques (p. 4077).

Ministère de la guerre.

Décret conférant la médaille militaire à titre posthume (rectificatif) (p. 4077).

Arrêtés portant démissions d'office (infanterie, service vétérinaire, troupes coloniales et service de santé) (p. 4077).

Ministère de l'agriculture.

N° 2014. *Décret* du 2 septembre 1941 portant création d'un comité consultatif pour les dérogations à la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes, et arrêté nommant les membres de ce comité (p. 4078).

Arrêté portant mutation (école d'agriculture) (p. 4079).

Arrêté portant mise en disponibilité et retrait d'emploi (rectificatif) (école) (p. 4079).

Secrétariat d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse.

N°s 2052, 2053 et 2055. *Décrets* du 12 septembre 1941 portant classement (monuments naturels et sites) (p. 4079).

Secrétariat d'Etat à la famille et à la santé.

Arrêté du 10 septembre 1941 suspendant l'obligation de prendre l'avis de certains organismes consultatifs (p. 4080).

Arrêtés nommant les membres du conseil supérieur de la pharmacie, de la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques, du conseil de la chambre des grossistes en pharmacie et répartiteurs des produits pharmaceutiques, et du comité technique des spécialités (p. 4079).

Arrêtés portant nominations (médecins psychiatriques, inspections de la santé, de l'enfance et de l'assistance) (p. 4076).

Secrétariat d'Etat à la production industrielle.

Arrêté portant promotions (administration centrale) (p. 4076).

Secrétariat d'Etat aux communications.

N° 2067. *Décret* du 8 septembre 1941 modifiant le décret du 22 septembre 1926 fixant un régime spécial de retraites pour la vieillesse au profit des auxiliaires titulisables permanents et des auxiliaires des transports postaux (p. 4083).

Arrêtés du 3 septembre 1941 fixant les attributions des directeurs régionaux, des ingénieurs en chef ergonaux et des ingénieurs départementaux (p. 4075).

Arrêtés portant nominations et mutations (poste et chèques, inspection des transports et services extérieurs des postes, télégraphes et téléphones) (p. 4076).

Secrétariat d'Etat aux colonies.

N° 2068. *Décret* du 17 septembre 1941 étendant aux sociétés de production d'électricité le bénéfice des dispositions du décret du 18 mai 1939 autorisant le gouverneur général de l'Indochine à concéder des réseaux subordonnés aux sociétés et entreprises de transports publics pour leur permettre d'utiliser des entraînants d'origine exclusivement locale (p. 4088).

Arrêté portant promotions (école française d'Extrême-Orient) (p. 4076).

Arrêtés prononçant et annulant des rappels d'ancienneté (personnel colonial) (p. 4076).

AVIS, COMMUNICATIONS ET INFORMATIONS

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION

Avis de concours pour le recrutement de répétiteurs stagiaires au gouvernement général de l'Algérie (p. 4020).

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE ET DES FINANCES

Décision de la commission de contrôle des banques (p. 4020).

MINISTÈRE DE LA GUERRE

Communiqué officiel n° 62 relatif à la sauvegarde des intérêts des prisonniers de guerre possédant des biens à l'étranger (p. 4020).

Communiqué officiel n° 63 relatif aux envois de photographies aux prisonniers de guerre (p. 4020).

SECRÉTARIAT D'ÉTAT A L'ÉDUCATION NATIONALE ET A LA JEUNESSE

Avis relatif au certificat d'aptitude à l'exercice de la profession d'orthoptiste (p. 4020).

Avis de recours d'emploi (coopérateurs nationaux des arts et métiers) (p. 4020).

SECRÉTARIAT D'ÉTAT A LA PRODUCTION INDUSTRIELLE

Décision n° 9, du 17 septembre 1941, relative aux interdictions d'emploi des métaux non ferreux dans la construction des machines et des installations industrielles (p. 4020).

LOIS

N° 2010. — LOI du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie.

RAPPORT
AU MARÉCHAL DE FRANCE
CHEF DE L'ÉTAT FRANÇAIS

Vichy, le 11 septembre 1941.

Monsieur le Maréchal,

L'exercice de la pharmacie en France est régi essentiellement par deux textes: la déclaration royale du 25 avril 1777 et la loi du 21 germinal an XI.

Ce sont eux qui servent encore de base à une jurisprudence de plus en plus complexe, car les textes primitifs s'adaptent à l'exercice de la pharmacie tel qu'il se pratiquait au dix-huitième siècle, avant l'essor de la science pharmaceutique, basé sur l'évolution de la chimie et de la médecine.

Cette constatation emporte en elle-même la critique fondamentale de la législation. Celle-ci n'est plus adaptée à l'état actuel de la profession pharmaceutique. Sa partie industrielle et le développement à la fois commercial et scientifique de la profession ne trouvent plus leur place dans le cadre ancien.

Ainsi, la nécessité d'une réforme se faisait sentir depuis longtemps et de nombreux projets de loi ont été préparés au cours des dernières années.

Ils n'ont pas abouti, mais, par contre, en 1937, puis en 1938, des décrets-lois réglementaient sur des bases modernes l'exercice de la pharmacie en Tunisie. De même, les colonies françaises possèdent toutes une législation récente de l'exercice de cette profession.

Tous les groupements professionnels pharmaceutiques, les établissements scientifiques spécialisés sont d'accord pour réclamer une réforme; le texte qui vous est présenté correspond à ces aspirations et il s'inspire, en outre, de la réorganisation corporative et administrative de l'Etat français. Il nous a paru plus logique de réunir dans un seul texte, destiné à constituer le code de la pharmacie française, à la fois l'organisation corporative et la réglementation de la profession.

Le titre 1er se rapportant aux conditions générales d'exercice de la profession maintient et précise le privilège des pharmaciens pour la préparation et la vente des médicaments; mais il comporte une disposition nouvelle qui place le pharmacien sous la juridiction de ses confrères au tableau à tête inscrit à l'une des chambres professionnelles instituées par la présente loi. La nécessité de cette réglementation se fait sentir d'une façon pressante, elle s'opposera au développement anarchique de la profession tel que nous le connaissons aujourd'hui.

Le principe posé, il faut organiser la profession; c'est l'objet du titre II. Celui-ci institue les chambres départementales qui comprennent tous les pharmaciens exerçant dans le département. A la tête de ces chambres se trouve un conseil élu. Ces chambres ont un rôle d'information et de réglementation en ce qui concerne l'exercice local de la profession. Au chef-lieu de la région est institué un conseil régional qui est doté de pouvoirs judiciaires et financiers. Dans ce conseil prennent rang des professeurs de faculté de pharmacie qui apportent le prestige de leur savoir et l'indépendance de leur situation.

Ainsi, les difficultés locales seront appréciées sous un plan plus élevé et avec une portée plus grande d'impartialité.

Mais, à côté des pharmaciens détaillants, existent deux autres catégories: celle des fabricants de produits pharmaceutiques et celle des grossistes répartiteurs dont l'activité professionnelle est très différente de celle des pharmaciens d'officine. Un comité d'organisation, créé en vertu de la loi du 16 août 1940, et à l'existence auquel le présent projet de loi ne porte aucunement atteinte, coordonne et dirige leur activité au point de vue économique. Les articles 9 et 12 organisent une chambre corporative pour chacune de ces catégories.

Enfin, un conseil supérieur de la pharmacie rassemble des délégués des diverses chambres énumérées précédemment. Cet organisme représente l'ensemble de la profession dans tous ses genres d'activité et sera l'interlocuteur national de la pharmacie française auprès de l'Etat. C'est dans ce conseil supérieur que les diverses tendances trouveront leur position d'équilibre.

La profession pharmaceutique possède un double caractère: libéral et commercial. A ce dernier titre, elle ne peut pas se désintéresser de certains appels au public dont l'ensemble constitue la publicité. Jusqu'ici, aucune règle n'intervenait en cette matière; aussi sollicitons-nous à une extension absolue et surtout particulière pour la santé publique de ces appels publicitaires, extension qui a grandement nui au prestige du pharmacien et au caractère libéral de la profession. Le titre III réglementale la publicité mais il ne la supprime pas. Une mesure trop rigoureuse ne manquerait pas d'entraîner des répercussions très graves dans l'industrie pharmaceutique, aussi bien dans nos marchés intérieurs qu'extérieur.

Le titre IV indique les règles de l'exercice de la pharmacie de détail. En outre des règles anciennes qui sont précisées et qui ramènent la jurisprudence actuelle, trois dispositions importantes sont proposées:

1° La suppression des officines ouvertes illégalement, c'est-à-dire qui n'appartiennent pas effectivement à un pharmacien, et celles qui ne sont pas gérées effectivement par un pharmacien. Le nombre de telles officines est à l'heure actuelle considérable, dans certaines grandes villes on peut les évaluer à plus de 20 p. 100 des officines ouvertes;

2° La limitation du nombre des pharmacies. Cette mesure est demandée par toutes les associations de pharmaciens. Elle a pour but de ramener à une juste limite une concurrence qui peut devenir très préjudiciable à la moralité de la profession. Mais les empêchements de cette limitation pour les possibilités d'installation des jeunes pharmaciens se trouvent atténuées par l'obligation pour les grandes pharmacies d'utiliser des pharmaciens employés, lorsque leur chiffre d'affaires dépasse une certaine limite;

3° Les médicaments seront vendus à l'avenir obligatoirement à un tarif national unique et ils devront être conformes aux exigences du Codex. Cette standardisation s'impose pour éviter une concurrence souvent préjudiciable à la qualité du produit vendu: la santé publique ne peut souffrir d'accommodements à ce sujet.

La législation antérieure ne mentionne pas la fabrication et la vente en gros des médicaments. Cette lacune présentait des inconvénients de plus en plus graves et nombreux. Le titre V de la présente loi édicte les règles auxquelles doivent être soumis les grands établissements pharmaceutiques. Ceux-ci sont souvent très proches de la grande industrie chimique. Aussi devaient-ils tenir compte de la nécessité pour de telles entreprises de posséder des capitaux importants et des connaissances techniques, étrangers à la pharmacie. Le texte proposé aménage cette nécessité avec celle qui se réfère au privilège du diplôme de pharmacien. Il assure de plus un contrôle rigoureux de la fabrication, afin que toutes garanties puissent être données à la santé publique dans la préparation en gros des médicaments. C'est cette préoccupation qui a déterminé la codification des règles imposées aux spécialités pharmaceutiques. Celles-ci ne pourront plus être vendues qu'après autorisation, laquelle ne sera donnée qu'après un examen technique minutieux du produit. L'organisation d'un tel contrôle représente une tâche immense, qui ne peut être l'œuvre d'un seul organisme, aussi parfait soit-il.

Pour atteindre ce but, nous demandons le concours technique de l'ensemble des laboratoires universitaires, notamment de ceux des facultés de pharmacie et des instituts de médecine qui sont particulièrement qualifiés pour cet examen. Cette contribution de l'Université à l'œuvre de la santé publique ne pourra qu'être profitable à ces deux organismes. Afin de lever toutes les garanties désirables, les décisions d'autorisation seront prises par un comité qui réunira un nombre restreint de très hautes personnalités scientifiques, tant médicales que pharmaceutiques.

Enfin, pour assurer le respect de toutes ces règles et la bonne marche du contrôle, il était nécessaire d'établir une inspection efficace. Celle-ci sera exercée par des inspecteurs régionaux, rattachés aux directions régionales de la santé et de l'assistance, et pour lesquels les garanties les

plus formelles d'indépendance et de savoir sont exigées. Il n'est en rien dérogé aux attributions que les inspecteurs de la répression des fraudes tiennent de la législation en vigueur pour rechercher les infractions à la loi du 1er août 1905 et aux lois spéciales concernant tous les produits autres que les médicaments, ainsi que pour procéder à toutes enquêtes relatives au commerce de ces produits.

Ainsi, après avoir organisé sur des bases solides la structure de la profession, c'est à elle-même que nous remettons ses destinées.

Veuillez agréer, monsieur le Maréchal, l'hommage de mon profond respect et de mon entier dévouement.

Le secrétaire d'Etat
à la famille et à la santé,
HENRI HUARD.

NOUS, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Après avis du conseil d'Etat,
Le conseil des ministres entendu,

Décrétons :

TITRE Ier

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Art. 1er. — Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles 25, 29 et 59 ci-après :

1° La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine : c'est-à-dire de toute drogue, substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et conditionnée en vue de la vente au public médicinal.

Sont considérés comme médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques, ne constituant pas eux-mêmes des aliments, mais dont la présence modifie à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve ;

2° La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes au Codex, stérilisés ou non ;

3° La vente en gros, la vente au détail et toute délivrance au public des mêmes produits et objets ;

4° La vente des plantes médicinales inscrites au Codex.

La fabrication et la vente des virus utilisés ou non, sérums thérapeutiques, toxines modifiées ou non et les divers produits d'origine microbienne, pouvant servir sous une forme quelconque au diagnostic, à la prophylaxie ou à la thérapeutique, demeurent réglés par les dispositions de la loi du 11 juin 1934, sur les sérums thérapeutiques.

La fabrication et la vente en gros des drogues simples, des produits chimiques et de toutes matières premières destinées à la pharmacie sont libres, à condition que ces produits ne soient jamais délivrés directement aux consommateurs pour l'usage pharmaceutique et sous réserve des règlements particuliers concernant certains d'entre eux.

Les produits hygiéniques, s'ils ne contiennent pas de substances soumises à la loi du 12 juillet 1916 relative à la vente des substances vénéneuses, les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme médicaments.

Art. 2. — Nul ne peut exercer la profession de pharmacien s'il n'offre toutes garanties de moralité professionnelle et s'il ne réunit en outre les conditions suivantes :

a) Satisfaire aux obligations de nationalité prévues par les lois et règlements en vigueur ;

b) Etre titulaire du diplôme de pharmacien délivré par l'Etat français. Ce diplôme doit être enregistré sans frais à la préfecture du département et au greffe du tribunal de première instance ;

c) Etre inscrit à l'une des chambres professionnelles instituées par le titre II ci-après.

TITRE II

ORGANISATIONS PROFESSIONNELLES

CHAPITRE Ier

Les chambres départementales des pharmaciens.

Art. 3. — Il est institué dans chaque département une chambre des pharmaciens, ayant en principe son siège au chef-lieu du département et comprenant tous les pharmaciens titulaires ou non d'une officine qui exercent leur art dans le département.

Cette chambre surveille l'activité professionnelle de ses membres et a qualité pour défendre leurs intérêts.

Elle saisit le conseil régional des pharmaciens des affaires ressortissant à ce conseil.

Art. 4. — La chambre départementale des pharmaciens est administrée par un conseil composé de :

Quatre membres pour un nombre de pharmaciens inscrits inférieur ou égal à cinquante ;

Six membres si le nombre des inscrits est de cinquante et un à cent cinquante ;

Huit s'il est supérieur à cent cinquante.

Et douze pour la chambre des pharmaciens du département de la Seine.

Les membres des conseils sont élus pour trois ans. Leur mandat est renouvelable. Le conseil désigne son président.

Pour la constitution des premiers conseils, le président et les membres du conseil seront nommés par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, sur la proposition du directeur régional de la santé et de l'assistance.

Un arrêté du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, d'une part, les modalités de l'élection des membres du conseil, d'autre part, la date à laquelle prendront fin les pouvoirs des premiers conseils.

Art. 5. — Le conseil donne son avis sur l'octroi des licences pour l'ouverture et le transfert des officines, sur le remplacement des titulaires d'officine, sur la limitation et la répartition des officines et leur évaluation, dans les conditions qui sont prévues aux articles 21 et 27 de la présente loi.

Il peut demander au directeur régional de la santé et de l'assistance que des enquêtes relatives à l'exercice de la profession soient effectuées par les inspecteurs des pharmacies.

CHAPITRE II

Conseils régionaux des pharmaciens.

Art. 6. — Au siège de chaque région sanitaire, est institué un conseil régional des pharmaciens. Ce conseil comprend :

1° Deux professeurs de faculté de pharmacie, de faculté mixte de médecine et de pharmacie ou d'école de médecine et de pharmacie, pourvus de diplômes de pharmacien, désignés par le recteur de l'académie ;

2° Des délégués des chambres départementales de la région à raison de un délégué pour les chambres de moins de cinquante et un membres, de deux pour celles de cinquante et un à cent cinquante membres, de trois pour celles de plus de cent cinquante membres, de quatre pour la chambre départementale de la Seine.

Les membres du conseil régional sont nommés ou élus pour trois ans. Leur mandat est renouvelable.

Le conseil régional désigne son président parmi les délégués départementaux.

Pour la constitution des premiers conseils, le président et les membres du conseil seront nommés par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, sur la proposition du directeur régional de la santé et de l'assistance.

Un arrêté du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé réglera, d'une part, les modalités de l'élection des membres du conseil et, d'autre part, la date à laquelle prendront fin les pouvoirs des premiers conseils.

Le président de la chambre des notaires du chef-lieu du département de la région exerce auprès du conseil régional les fonctions de conseiller juridique. Il peut par un acte exprès déléguer ses fonctions à l'un de ses confrères, membre de la chambre.

Art. 7. — Le conseil régional examine les questions qui intéressent la profession dans le cadre régional.

Il élit un représentant pour la désignation des délégués au conseil supérieur de la pharmacie.

Il est saisi des résultats des enquêtes effectuées par les inspecteurs des pharmacies.

Les pharmaciens reconnus coupables de fautes professionnelles pourront encourir l'une des peines disciplinaires suivantes :

Réprimande ;
Blâme avec inscription au dossier ;
Suspension pour une période qui ne pourra excéder trois mois ;
Interdiction de la profession.

Les deux premières sanctions sont prononcées par le conseil régional. Les peines plus élevées sont prononcées par le préfet sur la proposition du directeur régional de la santé et de l'assistance, sauf recours au

secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, qui statuera en dernier ressort après avis du conseil supérieur de la pharmacie.

En cas de suspension, s'il s'agit du titulaire d'une officine, le titulaire suspendu sera tenu de présenter un remplaçant au conseil régional qui, à défaut de présentation, en désignera un d'office.

Art. 8. — Le conseil régional a qualité pour ester en justice. Il administre le patrimoine de la caisse régionale de la pharmacie, instituée en vertu de l'article 28 de la présente loi et qui est dotée de la personnalité civile.

CHAPITRE III

Chambre des fabricants et chambre des droguistes et répartiteurs.

Art. 9. — Il est institué, pour l'étendue du territoire métropolitain, une chambre des fabricants de produits pharmaceutiques dont le siège est à Paris. Cette chambre comprend tous les pharmaciens qui sont propriétaires, gérants, administrateurs des établissements autres que les officines, qui se livrent à la fabrication des compositions et préparations pharmaceutiques et au conditionnement des drogues simples ou des produits chimiques en vue de leur vente au public médicinal.

Les pharmaciens propriétaires d'officines qui exploitent une ou plusieurs spécialités y sont représentés par des délégués désignés par les conseils régionaux des pharmaciens; le nombre de ces délégués sera fixé par arrêté du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

La chambre est administrée par un conseil composé de douze membres appartenant à des établissements différents. Les membres sont élus pour trois ans. Leur mandat est renouvelable. Ce conseil désigne son président.

Pour la constitution des premiers conseils, le président et les membres du conseil seront nommés par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

Un arrêté du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé règlera, d'une part, les modalités de l'élection des membres du conseil et, d'autre part, la date à laquelle prendront fin les pouvoirs des premiers conseils.

Art. 10. — La chambre des fabricants est dotée de la personnalité civile.

La chambre surveille l'activité professionnelle de ses membres et a qualité pour défendre leurs intérêts.

Art. 11. — Le conseil de la chambre peut demander aux directeurs régionaux de la santé et de l'assistance de faire effectuer des enquêtes relatives à l'exercice de la profession, par les inspecteurs de pharmacie.

Il est saisi du résultat de ces enquêtes et a qualité pour proposer au secrétaire d'Etat à la famille et à la santé les mesures qui lui paraîtraient propres à remédier aux irrégularités constatées.

Il administre le patrimoine de la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques.

Il dresse le fichier des fabricants de produits pharmaceutiques.

Il désigne les délégués de la chambre au conseil supérieur de la pharmacie.

Art. 12. — Il est institué une chambre des droguistes en pharmacie et répartiteurs de produits pharmaceutiques, dont la constitution et les attributions sont les mêmes que celles de la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques définis aux articles 9, 10 et 11 précédents.

Art. 13. — A l'exception des délégués désignés par les conseils régionaux des pharmaciens dans les conditions prévues à l'alinéa 2 de l'article 9, nul ne peut être simultanément inscrit à une chambre départementale et à la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques, ou à la chambre des droguistes en pharmacie et des répartiteurs de produits pharmaceutiques, mais à l'une de ces chambres seulement.

CHAPITRE IV

Conseil supérieur de la pharmacie.

Art. 14. — Il est institué un conseil supérieur de la pharmacie. Ce conseil comprend:

1° Un professeur de la faculté de pharmacie de Paris, un professeur d'une faculté de pharmacie de province et un professeur d'une faculté mixte de médecine et de pharmacie (section de pharmacie), nommés par le secrétaire d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse;

2° Huit délégués appartenant à des conseils régionaux différents. En vue de l'élection de ces délégués, chaque conseil régional désigne un représentant. Une réunion de ces représentants, présidée par le plus ancien, procède à l'élection;

3° Quatre délégués de la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques;

4° Deux délégués de la chambre des droguistes en pharmacie et répartiteurs de produits pharmaceutiques.

Les membres du conseil sont nommés au plus pour trois ans, leur mandat est renouvelable.

Le conseil élit un président et un vice-président.

Pour la constitution du premier conseil, les membres autres que ceux qui sont à la nomination du secrétaire d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse, ainsi que le président et le vice-président, seront nommés par arrêté du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

Art. 15. — Le conseil supérieur de la pharmacie étudie les questions d'intérêt général se rapportant à la pharmacie.

Il délibère sur les affaires soumises à son examen par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

Il oriente et coordonne l'action des conseils régionaux des pharmaciens et des chambres instituées au chapitre 3 du présent titre.

Il se réunit au moins une fois par trimestre.

TITRE III

RÉGLEMENTATION DE LA PUBLICITÉ

Art. 16. — La publicité technique concernant les médicaments est libre auprès des médecins et pharmaciens; toutefois, il est interdit aux pharmaciens de donner aux médecins, dentistes, sages-femmes, des primes, des objets publicitaires ou des avantages matériels de quelque nature que ce soit, en dehors des échantillons médicaux destinés à l'expérimentation et de la remise habituelle sur le prix des médicaments destinés à leur usage personnel.

Art. 17. — La publicité s'adressant au public est libre lorsqu'elle mentionne exclusivement le nom et la composition du produit, celui du pharmacien préparateur ses titres universitaires, son adresse.

Art. 18. — Aucun texte publicitaire dépassant les limites définies à l'article précédent ne peut être porté à la connaissance du public par quelque moyen que ce soit s'il n'a reçu le visa du comité technique des spécialités institué à l'article 14 ci-après. Ce visa ne comporte aucune garantie en ce qui concerne les propriétés thérapeutiques du produit.

Un délai de six mois à partir de la mise en vigueur de la présente loi est accordé aux fabricants de spécialités pour se mettre en règle avec les présentes prescriptions et celles de l'article 17. Ce délai est porté à dix-huit mois en ce qui concerne les textes publicitaires qui font partie du conditionnement des spécialités en vente lors de la promulgation de la présente loi.

TITRE IV

CONDITIONS DE L'EXERCICE DE LA PHARMACIE EN DÉTAIL

CHAPITRE Ier

Des officines de pharmacie.

Art. 19. — On entend par officine l'établissement affecté à l'exécution des ordonnances magistrales, à la préparation des médicaments inscrits au Codex et à la vente au détail des produits visés à l'article 1er.

Art. 20. — L'exploitation d'une officine est incompatible avec l'exercice d'une autre profession, notamment avec celle de médecin, sage-femme, droguiste, même si l'intéressé est pourvu des diplômes correspondants.

Les pharmaciens ne peuvent faire dans leur officine le commerce de marchandises autres que celles figurant sur une liste arrêtée par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, sur proposition du conseil supérieur de la pharmacie.

Les pharmaciens doivent tenir, dans leur officine, les drogues simples, les produits chimiques et les préparations stables décrites par le Codex français. Les médicaments officinaux instables doivent pouvoir être préparés en cas de besoin. Ces substances doivent présenter les caractéristiques indiquées au Codex.

Les pharmaciens ne peuvent vendre aucun remède secret.

Art. 21. — Toute ouverture d'une nouvelle officine, tout transfert d'une officine d'un lieu dans un autre sont subordonnés à l'octroi d'une licence délivrée par le préfet sur la proposition du directeur régional de la santé et de l'assistance après avis de la chambre départementale des pharmaciens.

Cette licence fixe l'emplacement de l'officine sera exploitée.

Tout refus de licence doit faire l'objet d'une décision motivée. Il peut en être fait appel au secrétaire d'Etat à la famille et à la santé qui statue après avis du conseil régional. Lors de la fermeture définitive de l'officine la licence doit être remise à la préfecture par son titulaire ou par ses héritiers.

Art. 22. — Tout pharmacien se proposant d'exploiter une officine devra en faire la déclaration préalable à la préfecture où elle sera enregistrée.

Seront jointes à cette déclaration les justifications propres à établir que son auteur remplit les conditions exigées par les articles 2 et 20 de la présente loi, qu'il est inscrit à la chambre départementale des pharmaciens et qu'il s'est assuré la propriété ou la co-propriété de l'établissement considéré.

Si l'une ou plusieurs de ces conditions font défaut, le préfet, après avis du conseil de la chambre départementale et sur la proposition du directeur régional de la santé et de l'assistance, refusera l'enregistrement par une décision motivée.

En cas de réclamation, il sera statué par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé après avis du conseil régional.

Si aucune décision n'est intervenue dans le délai de deux mois à compter du dépôt de la déclaration, l'enregistrement de celle-ci sera de droit à l'expiration dudit délai.

Art. 23. — Le pharmacien doit être propriétaire de l'officine dont il est titulaire et être âgé d'au moins vingt-cinq ans.

Les pharmaciens sont autorisés à constituer entre eux une société en nom collectif en vue de l'exploitation d'une officine.

Un pharmacien ne peut être propriétaire ou co-propriétaire que d'une seule officine.

Art. 24. — Aucune convention relative à la propriété d'une officine n'est valable si elle n'a été constatée par écrit. Une copie de la convention est déposée à la chambre départementale des pharmaciens et à la direction régionale de la santé et de l'assistance.

Est nulle et de nul effet toute stipulation destinée à établir que la propriété ou la co-propriété d'une officine appartient à une personne non diplômée.

Art. 25. — Par dérogation au paragraphe 1er de l'article 23 de la présente loi, les hôpitaux, hospices, asiles, cliniques, sanatoriums, préventoriums, maisons de santé, dispensaires et en général tous les organismes publics ou privés où sont traités les malades, ainsi que les sociétés de secours mutuels et leurs unions, peuvent être propriétaires d'une pharmacie, à la condition de la faire gérer par un pharmacien, sous la surveillance et la responsabilité duquel se fait la distribution des médicaments.

L'autorisation de gérance est délivrée par le préfet du département, après avis de la chambre départementale des pharmaciens et sur propositions du directeur régional de la santé et de l'assistance.

Cette gérance peut être confiée, lorsque l'établissement ne comporte qu'un service réduit, à un pharmacien déjà titulaire d'une officine. Dans ce cas, l'autorisation doit en faire mention expresse.

Le directeur régional de la santé et de l'assistance peut désigner parmi les établissements mentionnés ci-dessus ceux dans lesquels les médecins pourront délivrer directement aux malades relevant de l'assistance médicale gratuite les médicaments dont une liste sera établie par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

Le fonctionnement des pharmacies visées au présent article est soumis au contrôle et à l'inspection institués par la présente loi.

Art. 26. — Les établissements de toute nature prévus à l'article précédent ne peuvent avoir de pharmacies que pour leur usage particulier intérieur.

Exceptionnellement, en cas de nécessité, le préfet du département peut, après avis favorable du directeur régional de la santé et de l'assistance, autoriser pour une période déterminée ces établissements à vendre au public des médicaments au prix du tarif pharmaceutique.

CHAPITRE II

Exercice de la profession.

Art. 27. — Le pharmacien titulaire d'une officine doit exercer personnellement sa profession.

En toutes circonstances, les médicaments doivent être préparés par un pharmacien, ou sous la surveillance directe d'un pharmacien.

Un arrêté du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé fixera, après avis du conseil supérieur de la pharmacie, le nombre des pharmaciens dont les titulaires d'officines devront se faire assister en raison de l'importance de leur chiffre d'affaires.

CHAPITRE III

Absence du pharmacien. — Remplacements.

Art. 28. — Une officine ne peut rester ouverte en l'absence de son titulaire que si celui-ci s'est fait régulièrement remplacer.

La durée légale d'un remplacement ne peut, en aucun cas, dépasser un an.

Après le décès d'un pharmacien, le délai pendant lequel le conjoint survivant ou ses héritiers peuvent maintenir une officine ouverte, en la faisant gérer par un pharmacien, ne pourra excéder un an.

Un règlement d'administration publique fixera les conditions dans lesquelles le remplacement devra être assuré, soit par des pharmaciens, soit par des étudiants en pharmacie justifiant d'un minimum de scolarité.

CHAPITRE IV

Délivrance de médicaments par les médecins.

Art. 29. — Les docteurs en médecine établis dans les agglomérations où il n'y a pas de pharmacien ayant une officine ouverte au public peuvent être autorisés par le préfet, après avis du directeur régional de la santé et de l'assistance, à avoir chez eux un dépôt de médicaments et à délivrer aux personnes auxquelles ils donnent leurs soins les médicaments simples et composés inscrits sur une liste établie par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, après avis du conseil supérieur de l'ordre des médecins et du conseil supérieur de la pharmacie.

Cette autorisation mentionnera les localités dans lesquelles la délivrance des médicaments, par le médecin, est autorisée.

Elle est toujours révocable. Elle sera retirée dès la création d'une officine ouverte au public dans le secteur intéressé.

Un délai de six mois, à compter de la date de la publication de la présente loi, est imparti aux médecins pour se mettre en règle avec les dispositions du présent article.

Art. 30. — Les docteurs en médecine bénéficiant de cette autorisation sont soumis à toutes les obligations résultant pour les pharmaciens des lois et règlements en vigueur.

Ils ne peuvent, en aucun cas, avoir une officine ouverte au public. Ils ne peuvent délivrer que les médicaments prescrits par eux au cours de leur consultation.

CHAPITRE V

Règles commerciales de la pharmacie au détail.

Art. 31. — Il est interdit aux pharmaciens ou à leurs préposés de solliciter des commandes auprès du public.

Toute commande livrée en dehors de l'officine ne peut être remise qu'en paquet scellé portant le nom et l'adresse du client.

Il est, en outre, interdit aux pharmaciens de recevoir des commandes de médicaments par l'entremise habituelle de courtiers, et de se livrer au trafic et à la distribution à domicile de médicaments dont la commande leur serait ainsi parvenue.

Art. 32. — Est interdite la vente au public de tous médicaments, produits et accessoires visés à l'article 1er de la présente loi par l'intermédiaire de maisons de commission, de groupements d'achats ou d'établissements possédés ou administrés par des personnes non munies du diplôme de pharmacien.

Art. 33. — Tout débit, étalage ou distribution de médicaments est interdit sur la voie publique, dans les foires ou marchés, à toute personne, même munie du diplôme de pharmacien.

Art. 34. — Est interdite toute convention d'après laquelle un pharmacien assure à un médecin praticien, à un chirurgien dentiste ou à une sage-femme un bénéfice d'une nature quelconque sur la vente des produits pharmaceutiques, médicamenteux ou hygiéniques que ceux-ci peuvent prescrire.

Art. 35. — Les médicaments et produits dont la vente est réservée aux pharmaciens doivent être obligatoirement vendus au public aux prix fixés par le tarif pharmaceutique national. Le tarif est proposé par le conseil supérieur de la pharmacie et homologué par arrêté interministériel du ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances et du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, suivant la procédure prévue par la loi du 23 octobre 1940.

CHAPITRE VI

Limitation du nombre des officines.

Art. 36. — Un délai de six mois à compter de la date de la promulgation de la présente loi sera imparti aux propriétaires de pharmacies ouvertes au nom au public pour demander la délivrance de la licence prévue à l'article 31.

Cette licence ne pourra être refusée à ceux qui justifieront que leur établissement fonctionne conformément aux prescriptions de la présente loi.

Passé ce délai, les officines pour lesquelles ces justifications n'auront pas été apportées ainsi que celles pour lesquelles la licence n'aura pas été demandée devront être immédiatement fermées.

Art. 37. — Il sera procédé par le directeur régional de la santé et de l'assistance au recensement des officines pour lesquelles la licence aura été délivrée par application de l'article précédent.

Un plan de limitation du nombre des officines sera établi par le conseil régional, sur proposition du conseil de la chambre départementale des pharmaciens. Il sera soumis à l'approbation du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé. Ce plan devra tendre à fixer le nombre des officines d'après les proportions suivantes, savoir :

Une officine pour 3.000 habitants dans les villes de 30.000 habitants et plus ;

Une officine pour 2.500 habitants dans les villes de moins de 30.000 habitants et de 5.000 habitants et plus ;

Une officine pour 2.000 habitants dans tous les autres cas.

Si les besoins de la population l'exigent, des dérogations à ces règles pourront être accordées par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, après avis de la chambre départementale des pharmaciens et du directeur régional de la santé et de l'assistance.

En ce qui concerne les stations thermales ou climatiques, les préfets pourront accorder des dérogations aux mêmes règles, après les consultations visées à l'alinéa précédent.

Dans les localités importantes, la licence d'exploitation pourra imposer une distance minimum entre deux officines.

Le plan de limitation devra déterminer les officines qui, étant en surnombre par suite de l'application du présent article, devront disparaître.

Ces officines seront fermées lorsque leurs titulaires en cesseront l'exploitation. Une estimation de la valeur de l'officine sera faite par les soins du conseil de la chambre départementale en vue de fixer le montant de l'indemnité qui sera versée aux ayants droit par la caisse régionale de la pharmacie. En cas de contestation sur le montant de l'indemnité, le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé statuera en dernier ressort après avis du conseil régional.

Art. 38. — Il est créé auprès de chaque conseil régional une caisse régionale de pharmacie. Cette caisse est gérée par le conseil régional ; elle est alimentée par une cotisation, proportionnelle aux chiffres d'affaires des officines. Les fonds ainsi réunis servent à indemniser les propriétaires des officines supprimées en exécution du plan de limitation, à des prêts à intérêts réduits destinés à permettre l'installation de pharmaciens, à des œuvres de prévoyance et à la constitution de retraites pour les pharmaciens et le personnel employé dans les officines. Un règlement d'administration publique fixera les conditions d'organisation et de fonctionnement de ces caisses.

TITRE V

PRÉPARATION ET VENTE EN GROS DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

CHAPITRE Ier

Réglementation de l'exercice de la pharmacie dans les établissements de préparation ou de vente en gros des produits pharmaceutiques.

Art. 39. — Tout établissement qui prépare ou vend en gros soit des drogues simples ou des produits chimiques destinés à la pharmacie et conditionnés en vue de la vente au poids médicinal, soit des compositions ou préparations pharmaceutiques doit appartenir à un pharmacien. Il peut également appartenir à une société à la condition que soient pharmaciens :

a) Dans les sociétés anonymes, le président et la moitié plus un des membres du conseil d'administration ;

b) Dans les sociétés à responsabilité limitée et les sociétés en commandite, tous les gérants ;

c) Dans les autres formes de sociétés, tous les associés ;

d) Tous les directeurs techniques, quelle que soit la forme de la société.

Art. 40. — Tout pharmacien propriétaire, gérant, administrateur d'un établissement visé par l'article précédent, ne peut exercer sa profession que s'il est inscrit, suivant le cas, à la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques ou à la chambre des droguistes en pharmacie et répartiteurs de produits pharmaceutiques.

Art. 41. — L'ouverture des établissements visés à l'article 39 est subordonnée à l'octroi d'une autorisation délivrée par le préfet du département, sur la proposition du directeur régional de la santé et de l'assistance, et après avis de la chambre professionnelle correspondante.

A la demande d'autorisation devront être jointes toutes pièces relatives à la propriété, aux actes de société et, le cas échéant, toutes justifications complémentaires utiles.

Art. 42. — La fabrication des compositions ou préparations pharmaceutiques, le conditionnement en vue de la vente au poids médicinal d'une drogue simple, d'un produit chimique ou d'une matière quelconque dont la vente est réservée aux pharmaciens ne peuvent s'effectuer que sous la surveillance directe des pharmaciens.

Art. 43. — Pour assurer le contrôle de la fabrication, du conditionnement et de la répartition des médicaments, les établissements visés à l'article 39 sont tenus de faire appel au concours d'un nombre de pharmaciens proportionné à l'importance de l'établissement et à la nature de son activité ; ce nombre sera fixé par un arrêté du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

CHAPITRE II

Spécialités pharmaceutiques.

Art. 44. — On entend par spécialité pharmaceutique tout médicament préparé à l'avance et livré au poids médicinal, présenté sous un conditionnement particulier portant sa composition, le nom et l'adresse du fabricant, et vendu dans plusieurs officines.

Aucune spécialité ne peut être exploitée qu'après qu'elle aura été revêtue, ainsi que les textes publicitaires la concernant, du visa du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, sur la proposition du comité technique des spécialités.

Ce comité, dont les membres sont nommés pour trois ans par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé comprend : deux membres de l'académie de médecine, deux professeurs de faculté de médecine, deux professeurs de faculté de pharmacie, deux membres du conseil supérieur de l'ordre des médecins, deux membres du conseil de la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques, un représentant du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

Art. 45. — Dans un délai de six mois à partir de la date de la publication de la présente loi, il devra être déposé une demande tendant à obtenir, pour chaque spécialité mise en vente antérieurement à cette date, le visa prévu à l'article 44 ci-dessus.

La vente de ces produits continuera jusqu'à ce que le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé ait statué sur la demande ainsi déposée.

Art. 46. — Un règlement d'administration publique fixera les conditions dans lesquelles le visa sera délivré.

La demande tendant à obtenir le visa par application des articles 44 et 45 doit être accompagnée du versement d'un droit fixe de deux mille francs. Ce droit est versé au Trésor, en contre-partie des dépenses de contrôle.

Art. 47. — La fabrication des spécialités pour lesquelles le visa a été délivré est soumise à la surveillance du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

Toute modification constatée dans la composition pourra entraîner le retrait du visa et, par suite, l'interdiction de vendre la spécialité considérée.

Art. 48. — La vente des spécialités importées de l'étranger est soumise à la même réglementation que celle des spécialités françaises.

Le contrôle, qui ne peut s'exercer à la fabrication, s'effectue sur les produits conditionnés ; lorsque les produits examinés ne seront pas conformes aux échantillons déposés en vue de la délivrance du visa, le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé pourra interdire la vente de la spécialité

TITRE VI

INSPECTION DES PHARMACIES

Art. 49. — L'inspection des pharmacies est exercée sous l'autorité du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, par des inspecteurs régionaux des pharmacies.

Art. 50. — Les inspecteurs des pharmacies sont nommés par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, sur la proposition du secrétaire général de la santé, après un concours sur titres dont les conditions seront fixées par un règlement d'administration publique contresigné par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé et le secrétaire d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse. Ils sont répartis dans les régions sanitaires compte tenu du nombre des pharmaciens exerçant dans la région. Ils sont rattachés aux directions régionales de la santé et de l'assistance. Ils sont tenus au secret professionnel dans les conditions prévues à l'article 378 du code pénal. Ils prêtent serment devant le tribunal civil de leur résidence.

Art. 51. — Les inspecteurs des pharmacies doivent être munis du diplôme d'Etat de pharmacien et n'exercer aucune autre activité professionnelle, sauf si ils n'exercent exclusivement dans un établissement hospitalier. Toutefois, ils pourront appartenir au corps enseignant des facultés ou écoles de pharmacie ou des facultés mixtes de médecine et de pharmacie.

Art. 52. — Ils reçoivent une indemnité fixée par arrêté ministériel, qui sera imputée sur les crédits ouverts à cet effet au budget du secrétariat d'Etat à la famille et à la santé.

Art. 53. — Les inspecteurs des pharmacies contrôlent, dans les officines, les établissements pharmaceutiques, les dépôts de médicaments en quelques mains qu'ils soient, l'exécution de toutes les prescriptions de lois et de règlements qui se rapportent à l'exercice de la pharmacie.

Ils constituent pour chaque établissement industriel ou commercial, fonctionnant sous la responsabilité d'un ou de plusieurs pharmaciens, un dossier d'inspection dont la composition sera fixée par arrêté ministériel et qui sera déposé à la direction régionale de la santé et de l'assistance.

Art. 54. — Les inspecteurs des pharmacies signalent les infractions aux règles professionnelles constatées dans l'exercice de la pharmacie, font les enquêtes prescrites par le directeur régional de la santé et de l'assistance, ou demandées par les présidents des chambres professionnelles et des conseils régionaux institués au titre II ci-dessus.

Art. 55. — Dans tous les établissements de l'inspection desquels ils sont chargés, les inspecteurs des pharmacies ont qualité pour rechercher et constater les infractions à la présente loi et à la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes ainsi qu'aux règlements d'administration publique pris en application de celles-ci.

Dans tous les cas où les inspecteurs des pharmacies relèvent un fait susceptible d'impliquer des poursuites pénales, le directeur régional de la santé et de l'assistance transmet le procès-verbal dressé au procureur de la République compétent; avis de cette transmission est adressé au président de la chambre professionnelle intéressée.

Art. 56. — Les inspecteurs des pharmacies doivent se faire suppléer par leurs collègues pour le contrôle des pharmacies ou des établissements exploités par des titulaires dont ils seraient parents ou alliés jusqu'au quatrième degré inclusivement. Il leur est interdit tant qu'ils exercent leurs fonctions et dans un délai de cinq ans suivant la cessation de celles-ci d'avoir des intérêts directs ou indirects dans les officines, laboratoires et établissements pharmaceutiques soumis à leur surveillance.

Art. 57. — Quiconque fait obstacle à l'exercice des fonctions de l'inspecteur des pharmacies est passible des peines prévues aux articles 1er, 5 et 7 de la loi du 1er août 1905, sans préjudice des peines prévues par les articles 209 et suivants du code pénal.

Art. 58. — Les frais de toute nature résultant du fonctionnement des services chargés du contrôle des spécialités et du service de l'inspection des pharmacies sont couverts au moyen d'une contribution proportionnelle au chiffre d'affaires réalisé annuellement par chaque pharmacien, droguiste, répartiteur ou fabricant de spécialités. Le montant en est fixé tous les ans par arrêté du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

Le conseil supérieur de la pharmacie assure la répartition de cette contribution entre les organismes professionnels intéressés qui procèdent au recouvrement. Ces organismes sont conjointement et solidairement responsables vis-à-vis de l'Etat du total des sommes dues.

Le montant de la contribution est versé immédiatement au Trésor jusqu'à concurrence des dépenses effectuées pour l'inspection et le contrôle.

TITRE VII

HERBORISTERIE

Art. 59. — Il ne sera plus délivré d'inscription pour le diplôme d'herboriste après la date de la publication de la présente loi.

S'ils sont Français, les herboristes diplômés à cette date auront le droit de continuer à exercer jour vie durant.

Les herboristes diplômés peuvent détenir pour la vente et vendre pour l'usage médical les plantes ou parties de plantes médicinales, indigènes ou acclimatées, à l'exception des plantes figurant dans les tableaux A, B et C des substances vénéneuses visées par la loi du 12 juillet 1916.

Ces plantes ou parties de plantes ne pourront en aucun cas être délivrées au public sous la forme de mélange préparé à l'avance; toutefois, des autorisations concernant le mélange de certaines plantes médicinales déterminées pourront être accordées par le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

La vente au public des plantes médicinales mélangées ou non est rigoureusement interdite dans tous les lieux publics, dans les maisons privées et dans les magasins autres que les officines de pharmacie et les herboristeries.

Les herboristes diplômés resteront astreints, dans l'exercice de leur profession, aux mêmes règles que celles qui réglementent la profession pharmaceutique pour la vente des produits qui les concernent.

TITRE VIII

DISPOSITIONS DIVERSES ET DISPOSITIONS PÉNALES

CHAPITRE Ier

Dispositions diverses.

Art. 60. — Les syndicats, les groupements ou organismes professionnels se rapportant à la défense des intérêts de la profession pharmaceutique sont dissous.

Leur patrimoine sera attribué soit aux caisses gérées par les conseils régionaux, soit à la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques, soit à la chambre des droguistes en pharmacie et des répartiteurs de produits pharmaceutiques.

La dévolution de ces biens sera effectuée, après avis du conseil supérieur de la pharmacie, par arrêté du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé.

Les opérations visées ci-dessus, y compris les actes d'apport, de vente ou de partage auxquels elles pourront donner lieu, sont dispensées de tous droits au profit du Trésor.

CHAPITRE II

Dispositions pénales.

Art. 61. — Quiconque se sera livré actuellement à des opérations réservées aux pharmaciens sans réunir les conditions exigées pour l'exercice de la pharmacie par la présente loi sera puni d'une amende de 12.000 à 60.000 fr. et, en cas de récidive, d'une amende de 24.000 à 120.000 fr. et d'un emprisonnement de six jours à six mois ou de l'une de ces deux peines seulement.

Art. 62. — Toute infraction aux articles 16 et 19 de la présente loi sera punie d'une amende de 1.200 à 12.000 fr. et, en cas de récidive, d'une amende de 2.400 à 60.000 fr. et le tribunal devra interdire la vente du produit visé par la publicité faite en violation de l'article 17.

Sont passibles des mêmes peines, et quel que soit le mode de publicité utilisé, le pharmacien bénéficiaire et l'agent de diffusion de cette publicité.

Art. 63. — Toutes infractions autres que celles visées aux articles 61 et 62 précédents seront punies d'une amende de 1.200 à 12.000 fr. et, en cas de récidive, d'une amende de 2.400 à 24.000 fr. et d'un emprisonnement de six jours à trois mois ou de l'une de ces deux peines seulement.

Art. 64. — Le tribunal peut, en outre, et dans tous les cas visés par les articles 61 et 63 de la présente loi, ordonner la fermeture temporaire ou définitive de l'établissement.

Lorsque l'autorité judiciaire aura été saisie d'une poursuite par application des mêmes articles, le préfet pourra prononcer la fermeture provisoire de l'établissement.

Dans l'un et l'autre cas, s'il s'agit d'une affiliée, son titulaire sera tenu de présenter un remplaçant au conseil régional qui, à défaut de présentation, en désignera un d'office.

Art. 65. — Sont abrogées toutes dispositions contraires à la présente loi et notamment le titre IV de la loi du 21 germinal an XI, les lois du 29 pluviôse an XIII, du 25 juin 1909 et du 4 septembre 1936.

Art. 66. — Le présent décret sera publié au *Journal officiel* de l'Etat français et exécuté comme loi de l'Etat.

Fait à Vichy, le 11 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français :

L'amiral de la flotte,
ministre vice-président du conseil,
DARLAN.

Le garde des sceaux,
ministre secrétaire d'Etat à la justice,
JOSEPH BARTHÉLEMY.

Le ministre secrétaire d'Etat
à l'intérieur,
PIERRE PUCHEU.

Le ministre secrétaire d'Etat
à l'économie nationale et aux finances,
YVES BOUTHILLIER.

Le ministre secrétaire d'Etat
à l'agriculture,
PIERRE CAZET.

Le secrétaire d'Etat à la famille
et à la santé,
SERGE HUARD.

Le secrétaire d'Etat
à l'éducation nationale et à la jeunesse,
JÉRÔME CARCOPINO.

Le secrétaire d'Etat
à la production industrielle,
FRANÇOIS LEHIDEUX.

N° 2091. — **LOI du 17 septembre 1941 modifiant les articles 3 et 4 de la loi du 18 janvier 1941 portant création des chantiers de la jeunesse.**

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Le conseil des ministres entendu,

Décrétons :

Art. 1er. — L'article 3 de la loi du 18 janvier 1941 fixant les cadres et effectifs des chantiers de la jeunesse, bénéficiant d'un statut, est abrogé et remplacé par la disposition suivante :

« Art. 3. — Les cadres et effectifs du personnel bénéficiant d'un statut sont fixés ainsi qu'il suit :

« Commissaire général	1
« Commissaire général adjoint	1
« Commissaires	107
« Commissaires adjoints	690
« Commissaires assistants	685
« Chefs de groupe	575
« Gradés	900
« Chefs ouvriers	560 ».

L'article 4 de la même loi est modifié comme suit :

« Moniteurs d'éducation physique et d'initiation professionnelle », comme chiffre des effectifs : au lieu de : « 2.500 », mettre : « 2.000 ».

Art. 2. — Le présent décret sera publié au *Journal officiel* et exécuté comme loi de l'Etat.

Fait à Vichy, le 17 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français :

Le garde des sceaux,
ministre secrétaire d'Etat à la justice,
JOSEPH BARTHÉLEMY.

Le ministre secrétaire d'Etat
à l'économie nationale et aux finances,
YVES BOUTHILLIER.

Le secrétaire d'Etat
à l'éducation nationale et à la jeunesse,
JÉRÔME CARCOPINO.

Le ministre secrétaire d'Etat à l'intérieur,
PIERRE PUCHEU.

N° 2092. — **LOI du 18 septembre 1941 relative à l'apurement, pendant la période de guerre, des comptes présentés par les comptables publics en fonctions aux colonies.**

RAPPORT
AU MARÉCHAL DE FRANCE,
CHEF DE L'ETAT FRANÇAIS

Vichy, le 18 septembre 1941.

Monsieur le Maréchal,

Aux termes de l'article 452 du décret sur le régime financier des colonies, sont soumis au contrôle de la cour des comptes :

1° Les comptes du service métropolitain et du budget local ;

2° Les comptes des budgets régionaux, provinciaux ou municipaux, ainsi que des établissements de bienfaisance et autres établissements publics dont les revenus ordinaires dépassent 250.000 fr.

Les autres comptes sont soumis au conseil privé.

Par suite des difficultés actuelles de communication entre les colonies et la métropole, l'arriéré des comptes soumis à la cour est devenu si irrégulier que la direction du Trésor a donné pour instruction aux comptables de suspendre leurs envois. Il se constitue de ce fait des retards dont il importe de réduire l'importance.

La solution la plus expédiente consiste à charger provisoirement les conseils privés d'apurer les comptabilités en souffrance, à l'exception toutefois de tous les comptes produits par les trésoriers-payeurs qui ne sauraient être jugés à une juridiction de caractère local.

La situation des comptes ainsi jugés sera tenue à jour et adressée annuellement à la cour des comptes, en vue de lui permettre de suivre l'état d'apurement des gestions successives de chaque comptable.

Aucune modification n'est apportée aux règles applicables aux conseils privés, mais il a paru opportun d'introduire dans ces conseils, quand ils fonctionnent comme juridiction financière, le contrôleur financier de la colonie ou, dans les colonies qui n'ont pas de contrôleur financier, le trésorier-payeur, l'un et l'autre de ces fonctionnaires étant qualifiés pour participer à l'examen des comptabilités.

Tel est l'objet de la présente loi que nous avons l'honneur de soumettre à votre haute sanction.

Nous vous prions d'agréer, monsieur le Maréchal, l'hommage de notre profond respect.

Le secrétaire d'Etat aux colonies,
A. PLATON.

Le ministre secrétaire d'Etat
à l'économie nationale et aux finances,
YVES BOUTHILLIER.

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Le conseil des ministres entendu,

Décrétons :

Art. 1er. — A titre temporaire, les conseils privés sont habilités à juger les comptes dont l'envoi à la métropole, pour être soumis à la cour des comptes, est suspendu en raison des événements de guerre.

Toutefois, la présente disposition ne sera pas applicable aux comptes produits par les trésoriers-payeurs pour les différentes gestions dont ils sont chargés.

Art. 2. — Les secrétaires greffiers des conseils privés établissent annuellement une situation détaillée des comptabilités qui seront ainsi déférées aux conseils, en faisant ressortir par exercice et gestion les décisions rendues et les comptabilités restant à apurer.

Un exemplaire de cette situation devra être adressé à la cour des comptes dans le courant du premier trimestre de chaque année.

Art. 3. — Dans les colonies où réside un contrôleur financier, ce fonctionnaire sera obligatoirement appelé au conseil privé, avec voix délibérative, toutes les fois que ce conseil fonctionnera comme juridiction financière. A défaut de contrôleur financier, le trésorier-payeur sera appelé au conseil en la même qualité, à moins toutefois qu'il ne s'agisse de comptes qui seraient présentés par lui en vertu des règles ordinaires de comptabilité.

Art. 4. — Le présent décret sera publié au *Journal officiel* et exécuté comme loi de l'Etat.

Fait à Vichy, le 18 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français :

Le ministre secrétaire d'Etat
à l'économie nationale et aux finances,
YVES BOUTHILLIER.

Le secrétaire d'Etat aux colonies,
A. PLATON.

DÉCRETS, ARRÊTÉS & CIRCULAIRES

PRÉSIDENCE DU CONSEIL

Liste, par obédience, des dignitaires (hautes grades et officiers de loges) de la franc-maçonnerie.

Les présentes listes ont été établies d'après les premiers relevés des tableaux de 1936 à 1940; elles portent mention des adresses, fonctions et professions indiquées sur les documents des loges au moment de l'inscription de l'intéressé.

Peuvent figurer parmi ces listes, des membres des sociétés secrètes qui ont démissionné depuis leur inscription ou qui se trouvent décédés.

Les secrétariats d'Etat devront faire connaître à la présidence du conseil les fonctions actuelles occupées par les fonctionnaires dont les noms figurent sur ces listes.

2e Grand Orient de France (suite).

Dry-Lévy (Léon), directeur commercial, 20, rue des Meuniers, Paris (12e) (Seine), L. Unité maçonnique (rén. 1935-1936).

Dugne (Armand-Victor), employé de bureau, 68, rue Jean-Jaurès, Villejuif (Seine), L. Avenir sociale (rén. en 1922).

Duhamel (Michel), 18e, homme de lettres, 19, rue de la Santé, Paris (13e) (Seine), L. Etoile du Nord (ini. en 1936).

Dulaux (Jean-Pierre), 58e, instituteur, 18, rue Parmentier, Bordeaux, Gr. L'Espérance bordelaise, L. Le Réveil du Lot (membre hon.).

Dumay (Hyacinthe), 18e, ingénieur des T. P. E., retraité, 1, place Camille-Ledeau, Toulon (Var), L. Triomphe de la Concorde (gr. exp.).

Dumont (Pierre), 18e, inspecteur de l'assistance publique, 41, rue Jean, Bar-le-Duc (Meuse), Gr. de la Vallée de Lyon, L. Arts réunis.

Dupont (Félix), artiste lyrique, 22, rue Edmond Guerrero (Seine), L. Art et Science (ini. en 1939, constitué 1936-1937-1939).

Dupuy (René), 30e, préposé chef d'octroi, rue Baudin, Rochefort (Charente-Inférieure), L. La Démocratie (rén. 1925-1935 à 1938).

Dupuis (Louis), retraité des chemins de fer, Thouars (Deux-Sèvres), L. Immortalité thouarsaise (2e surv. de 1934 à 1937).

Dussolin (Léon-Lucien-Désiré), 33e, directeur de l'office cinématographique d'enseignement à l'éducation de la région du Nord, L. rue Bichat, Lille (Nord), L. L'Amitié.

Dutreux (Marc), médecin, 63, rue de Paris, Pantin (Seine), L. Lumière (gr. en 1930-1931, 2e surv. 1929-1930).

Duvier (Jacques-Louis), 30e, comptable, rue des Ecoles, Beaucaire (Gard), L. Avenir sociale (rén. 1935-1937) (fondateur).

Duvier (Marcel), savon, huile, Beaucaire (Gard), L. Avenir sociale (rén. 1935-1937).

Duvillet (Gaston), agent général d'assurances, 19, rue Anne-Marie, Chaumont (Haute-Marne), L. Etoile de la Haute-Marne (rens. adj. 1931).

Duzinet (Arthur), employé, 211, rue de la Convention, Paris (15e) (Seine), L. Ernest Renan (rén. 1935, ar. 731).

Dyotiou (Victor), 32e, surveillant général de lycée, 4, rue Pellion, Vanves (Seine), L. Bienfaisance.

Dyo (Raoul-Armand-Henri), 45e, ancien magistrat, 157, boulevard Saint-Germain, Paris, L. Fraternité des Peuples.

Dyon (Georges), 30e, imprimeur, 201, rue Saint-Denis, Paris, L. Les Précurseurs (rén. 1907-1928, ress. 1929-1932, loge 1936).

Fabre (Albert-Antoine-Louis), 30e, avocat, président du conseil général de Lot-et-Garonne, 20, rue Barbusse, Villeneuve-sur-Lot (Lot-et-Garonne), Ch. La Française et Les Neuf Sœurs réunis, L. Le Réveil (rén. 1927 à 1931).

Facault (André-Georges), 2e, bijoutier, 49, rue de la Glacière, Paris (13e) (Seine), L. La Lafayette (1re surv. 1932).

Facaud (Raoul), proposé à l'inspection académique, la Mazurie de Venansault (Vendée), L. Fraternité académique.

Facaud (Antoine-Marie), 30e, directeur d'école en retraite, Vouvant (Loire), L. L'Industrie (hon. 22 décembre 1928).

Faconet (Pierre-Antoine), 30e, professeur honoraire, 42, rue du Vernay, Saint-Etienne (Loire), L. L'Industrie (rén. 1932 à 1936).

Faillot (Raimond), 30e, magistrat en retraite, 60, boulevard Chanzy, Montreuil-sous-Bois (Seine), L. Aristide Briand.

Facon (Jean-Marie), entrepreneur de peintures et de plâtrerie, 2, place Ampère, Lyon (Rhône), L. Les Amis réunis (ancien grand . exp. 1936).

De Fajmolaire (Louis-Jean-Marius), instituteur, 2, rue Neuve, Melun (Seine-et-Marne), L. Le Réveil des Bas d'Or.

Fage (Eugène-Maurice), représentant, 22, avenue Victor-Hugo, Sceaux (Seine), L. L'Etoile de l'Avenir de Seine-et-Oise (ini. 1932).

Fages (Constant), instituteur, Pillipperville (Corrèze), L. Enfants de Mars (ini. 1907).

Fages (Jean), 3e, négociant, Bédarieux (Hérault), L. Vrais Amis réunis (rén. 1930-1931).

Faget (Albert), 3e, employé de banque, 7, rue Cadet, Paris (9e) (Seine), L. La Miséricorde écossaise (ar. 1922 à 1925 et 1927).

Fagni (Sérina), commis principal, hospice civil, 39, rue Carnot, Marseille (Bouches-du-Rhône), L. Parfaite Union (rén. 1936).

Fage (Emile-Marie-Louis), employé de prêfecture, Albi (Tarn), L. Parfaite amitié (ar. 1926).

Failhe (François-Jules-Joseph), 33e, procureur général de la cour de cassation, Paris, 6, Pl. Saint-Sulpice, Parfaite Union et Constante Amitié réunies.

Faillard, 32e, chiffons de damer, 42, rue Clément Street, Londres W. 1. (Angleterre).

Faillet (Louis), 32e, adjudant de gendarmerie retraité, rue Saint-Jacques, Saint-Lambert-des-Levées (Maine-et-Loire), Ch. Tendre Accueil, L. Persévérante (rén. 1928-1930) (1re surv. 1932).

Faillet (Edouard-Adam), 3e, négociant, 20, rue d'Alger, à Compiègne (Oise), L. Mont Ganelon (1re surv., suppléant délégué au cont. 1937, ar. 1922).

Faillet (Jean), 3e, commis d'exploitation ville de Paris, 28, rue Vallier, Levallois (Seine), L. Travailleurs (ar. 1932 à 1934 et rén. 1935 à 1937).

Faillet (Jean), 18e, 7 ou 9, Grande-Rue, Bessancourt (Seine-et-Oise), Ch. Effort, L. Les Amis du Peuple.

Faillot (Anatole), 18e, instituteur retraité, route du Château, Villeneuve-sur-Yonne (Yonne), L. La Constante.

Fain (Théodore-Arthur), 30e, instituteur en retraite, Bernayville (Calvados), Gr. Etoile (hon. 21 décembre 1922), L. Etoile.

Fajet, 33e, directeur d'école en retraite, 8, passage Bellot, Bône (Algérie).

Falabra (Jules-Charles-Joseph), 3e, représentant, 22, allées de Meilhan, Marseille (Bouches-du-Rhône), L. Vérité, Bélomme (secr. 1935 à 1937).

Falangié (Emile), 3e, publiciste, 6, cours de Luze, Bordeaux, L. Les Francs Chevaliers de Saint-André d'Ecosse et La Solidarité réunis (ar. 1924 à 1927).

Falangié (J.-M.-F.), 18e, négociant, 24, rue de Strasbourg, Bordeaux (Gironde), Ch. Espérance bordelaise, L. Les Amis réunis.

Falcaldon (Louis-Eusèbe), 18e, secrétaire municipal, Isle-sur-Sorgue (Vaucluse), L. Bienfaisance Union et Vrais Amis réunis.

Falcaud (Emile), 18e, professeur d'école communale retraité, Marseille (Bouches-du-Rhône), Ch. Etoile de l'Espérance.

Falgayrat (Paul), 30e, entrepreneur, 22, rue Saint-Jean, Châlons (Marne), L. Fraternité des Peuples.

Falgas (André-Théodoret, professeur à l'école d'électricité, 85 bis, avenue Gambetta, Paris (20e) (Seine), L. Expansion française (fondateur, gr. adj. 1936).

Fally (Georges), 18e, propriétaire, hôtel Royal, la Corniche-Cannes (Alpes-Maritimes), Ch. Solenne et Solidarité.

Falmary (Léonce), 18e, retraité, Marseille (Bouches-du-Rhône), L. Parfaite Réunion (hon. 3 novembre 1922).

Falpertue (Samuel), 30e, docteur en droit, Paris (10e) (Seine), La Bonne Foi.

Falu (Henri-Armand), 30e, Majunga (Madagascar), C. Fil. La Cohésion.

Famagon (Fernand), 31e, photographe, 58, allée de Tourny, Bordeaux (Gironde), Ch. Espérance bordelaise, L. Française et Neuf Sœurs réunies (hon. 13 décembre 1933).

Fanjat (Paul), 32e, négociant en peaux, ailles Paul-Riquet, Béziers (Hérault), Ch. Réunion des Amis choisis (grand hte. 1928), L. Action sociale (rén. 1925-1927), L. Vrais Amis réunis.

Fanjeaux (Jules), 18e, imprimeur, Béziers (Hérault), Ch. Réunion des Amis choisis.

Fanjeaux, 32e, instituteur, 4, chemin de la République, Alger.

Fanjoy (Maurice-Charles), 18e, commis greffier, Annecy (Haute-Savoie), L. Les Amis persévérants et L'Etoile de Verdun réunis.

Fannaux (Denis-François), 3e, directeur de cinéma, Déle (Doubs), L. Val d'Amour (rén. 1922 à 1925).

Fannucher (Eugène), 30e, cordier, 6, rue du Chêne-Vert, Vitry-le-François (Marne), L. Vertus réunies (hon. 17 avril 1926).

Fanzeel (Louis), représentant, 43, rue Condorcet, Paris (9e) (Seine), L. Liberté (ar. 1927).

Faraud, 32e, conseiller à la cour d'appel, 3, rue Elisée-Reclus, Alger (Algérie).

Fantaleone (Léon-Eloi), 32e, métallurgiste, 84 bis, rue Lecard, à Bordeaux (Gironde), Ch. Française d'Aquitaine et Candeur réunies.

Fanlia (Henri-Lucien-Alfred), 3e, commissaire de police, 11, rue Maxime, Vitry (Seine), L. Etude (ini. 1932, 3e surv., ar. 1933).

Faon (Jean-Dominique), 18e, retraité, Toulon (Var), L. Parfaite Union.

Faoli (Maurice), 2e, facteur des postes, télégraphes et téléphones, 1, rue Colbert-Dubois, Montreuil-sous-Bois (Seine), L. Amis de l'Humanité (nov. 1933).

Fapaud (Georges), 3e, réparateur des postes, télégraphes et téléphones, à Pithiviers (Loiret), L. Etienne Dolet (ini. 1933).

Fapaux (Khaled), 32e, directeur d'école normale honoraire, 18, boulevard de l'Océan, Royan (Charente-Inférieure), L. Trône sacré.

Paradas (Salvador-Louis), 32e, consul de la République dominicaine, 11, rue d'Alsace, Paris (10e) (Seine), L. Philogène (1re surv. 1932).

Paradis (Marie-André-Louis), 3e, commis de marchands, 13, rue du Rocher, Paris (11e) (Seine), L. Philogène (surv. 1936).

Para (Gaston), 30e, ancien inspecteur, 33, rue du Carnot, Angers (Maine-et-Loire), Gr. La Pensée Nouvelle (F. S.), L. Tendre Accueil (rén. 1932).

Paiot (Eugène), 18e, contrôleur d'assurances, 2, rue de la Grande-Truanderie, Paris (1er) (Seine), L. Les Echelons.

Parel (Louis-Raphael), ingénieur du service vicinal, Lyon (Rhône), L. Les Amis de la Raison de Lyon (rén. 1925-1926).

Parfait (Emile), 18e, fabricant de chocolats, 83, rue Blanqui, Bordeaux (Gironde), L. Montesquieu.

Parfaits (Hippolyte-Emile), 32e, percepteur, Rabastens (Tarn-et-Garonne), Ch. Vallée de Nancy, L. Saint-Jean de Jérusalem.

Parlat (François), 3e, employé à la Sous-préfecture, Thonon-les-Bains (Haute-Savoie), L. Avenir du Chablais (ini. 1928-1929).

Parin (Arthur-Léon-Henri), 18e, agent d'assurances retraité, faubourg de Saint-Florentin, Joigny (Yonne), Ch. Réveil de l'Yonne, L. Le Flambeau.

Paris (Henri), employé de commerce, 6, sentier de la Bibliothèque, Malakoff (Seine), L. La Libre Pensée (rén. 1930).

Paris (Gustave), 3e, comptable, Mont-sur-Vaudrey (Jura), L. Val d'Amour (rén. 1928-1929, hon. 25 décembre 1934).

Paris (Paul), retraité, 59e, Ch. Vallée de Nancy, L. Saint-Jean de Jérusalem.

Parisot (Gabriel), 33e, retraité des postes, télégraphes et téléphones, 12, rue de la Fraternité, Bourg-en-Bresse (Ain), Ch. Vallée de Lyon, L. Amitié Dauphinoise Lyon. 1902-1907).

Parisot (Jean-Georges), 2e, employé de bureau, 25, rue de Lagny, Vincennes (Seine), L. France et Colonies (oct. 1924), Ch. Effort (1926).

Parisot (Léon), 3e, employé de commerce, la Varenne (Seine), 4, avenue du Bois-de-Meaux, L. Paris.

Parlier (Achille), 4e, commissionnaire en marchandises, 3, rue Thimonnier, Paris (9e) (Seine), L. Franche amitié.

Parlier (Jacques-Louis), 2e, chef d'escadron d'artillerie en retraite, quai de la Fontaine, Meaux (Seine), Ch. Echo du C. O.

Parmentier (Raimond-Charles), 2e, employé de chemin de fer, 3 bis, route d'Enghien, Argenteuil (Seine-et-Oise), L. Action sociale (oct. 1925).

Parny (Léon-Jules), inspecteur du contrôle des chemins de fer de l'Etat, 46, rue du Château, Asnières (Seine), L. Philosophie positive (2e sect. 1925-1926), 3e sect. 1927-1928-1929).

Parod (René-Eugène), publiciste, 11, rue Notre-Dame-de-Victoires, Paris, Ch. Effort.

Parquin (Georges-Léon), 2e, retraité des chemins de fer, Epernay (Marne), rue Champ-Roton, L. Bienfaisance chalonnaise (ouvreur 1930).

Parrain (Julien-José-Jaime), 32e, négociant, 46, rue Arnaud-Miquau, Bordeaux (Gironde), C. Ph. La Candeur, Ch. Française d'Aquitaine et Candeur réunies, L. Etoile du Progrès (rép. 1932, sect. 1931), membre chambre de consultation C. O. (1939).

Parrot (Georges-Léon), 32e, conseiller général du Doubs, 35, rue de Besançon, Montbéliard (Doubs), Ch. Fraternité, Parfaite union et Constante amitié réunies, L. Les Amis éprouvés, L. Fraternité, Parfaite union et Constante amitié réunies (T. S. du Ch., rép., membre chambre de cassation du C. O., dip. 1938).

Parvi (Daniel), 18e, chef de gare, Montendre (Charente-Inférieure), Ch. Françaises d'Aquitaine et Candeur réunies.

(A suivre.)

MINISTÈRE DE LA JUSTICE

N° 2074. — Décret du 5 septembre 1941 portant nomination (magistrature).

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Vu l'article 4 de la loi du 17 juillet 1940 concernant les magistrats et fonctionnaires de l'Etat;

Vu la loi du 27 juillet 1940 relative à la forme des actes administratifs individuels,

Décrétons:

Art. 1er. — M. Etienne Labouïbène, procureur de la République près le tribunal de première instance de Poitiers, est nommé procureur général près la cour d'appel de Poitiers, en remplacement de M. Le Clerc, qui a été nommé conseiller à la cour de cassation.

Art. 2. — Le garde des sceaux, ministre secrétaire d'Etat à la justice, est chargé de l'exécution du présent décret.

Fait à Vichy, le 5 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français:

Le garde des sceaux,
ministre secrétaire d'Etat à la justice,
JOSEPH BARTHÉLEMY.

Magistrature.

Rectificatif au *Journal officiel* du 10 septembre 1941, page 3956, 3e colonne, 42e ligne, au lieu de : « M. Bavaillet, juge de paix de 3e classe à Khenchela », lire : « M. Bavaillet, juge de paix de 4e classe à Khenchela »; 54e ligne, au lieu de : « M. Bayon, suppléant révocable des juges de paix de Calle », lire : « M. Bayon, suppléant révoqué des juges de paix de Calle ».

MINISTÈRE DE L'INTÉRIEUR

N°s 2063 et 2066. — Décrets des 18 juillet et 9 septembre 1941 portant changements de noms de communes.

Par décret en date du 18 juillet 1941, la commune de Bouconvillers (canton de Montdidier-court, arrondissement de Chaumont, département de la Haute-Marne) a été autorisée à porter à l'avenir le nom de Beaucourt-sur-Hallue.

Par décret en date du 9 septembre 1941, la commune de Vicella (canton de Saint-Nicolas, arrondissement de Nancy, département de Meurthe-et-Moselle) a été autorisée à porter à l'avenir le nom de Flévile-devant-Nancy.

N° 2057. — Algérie. — **Décret du 12 septembre 1941 rendant applicable à l'Algérie la loi du 4 août 1941 qui a modifié la loi du 11 octobre 1940 sur le travail féminin.**

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Sur le rapport du ministre secrétaire d'Etat à l'intérieur et du ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances,

Vu la loi du 11 octobre 1940 relative au travail féminin, rendue applicable à l'Algérie par le décret du 16 février 1941;

Vu la loi du 4 août 1941 prorogeant jusqu'au 31 décembre 1941 la période d'application de l'article 8 de la loi susvisée du 11 octobre 1940,

Décrétons:

Art. 1er. — La loi susvisée du 4 août 1941 est applicable à l'Algérie.

Art. 2. — Le ministre secrétaire d'Etat à l'intérieur et le ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* et inséré au *Journal officiel* de l'Algérie.

Fait à Vichy, le 12 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français:

Le ministre secrétaire d'Etat à l'intérieur,
PIERRE PUCHEU.

Le ministre secrétaire d'Etat
à l'économie nationale et aux finances,
YVES BOUTHILLIER.

N° 2075. — **Décret du 17 septembre 1941 supprimant deux emplois dans les cadres de la police nationale.**

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Sur la proposition du ministre secrétaire d'Etat à l'intérieur et du ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances,

Vu la loi du 15 février 1941 relative à l'admission à la retraite anticipée des fonctionnaires, ouvriers et employés de l'Etat, anciens combattants et victimes de la guerre placés en congé entre la date de publication du décret du 17 juin 1938 et le 1er octobre 1940,

Décrétons:

Art. 1er. — Sont supprimés dans les cadres de la police nationale deux emplois d'inspecteur de police.

Art. 2. — Le ministre secrétaire d'Etat à l'intérieur et le ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel*.

Fait à Vichy, le 17 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français:

Le ministre secrétaire d'Etat à l'intérieur,
PIERRE PUCHEU.

Le ministre secrétaire d'Etat
à l'économie nationale et aux finances,
YVES BOUTHILLIER.

Conseils municipaux. — Délégations spéciales.

Le ministre secrétaire d'Etat à l'intérieur,

Vu les articles 6 et 7 de la loi du 16 novembre 1940 relative au pouvoir de substitution de l'autorité supérieure, aux délégations spéciales, à l'administration cantonale et aux secrétaires de mairie, modifiés par la loi du 29 juin 1941;

Considérant qu'à la suite de la démission du maire il n'a pas été possible de constituer dans la commune de Vendeuvre-sur-Barse (Aube) une municipalité apte à gérer, de façon satisfaisante, les affaires communales,

Arrête:

Art. 1er. — Le conseil municipal de la commune de Vendeuvre-sur-Barse (Aube) est dissous.

Art. 2. — Il est institué dans la commune de Vendeuvre-sur-Barse (Aube) une délégation spéciale habilitée à prendre les mêmes décisions que le conseil municipal et ainsi composée:

Président: M. Poulet (Alfred); membres: MM. Ambrelin (Marcel), Juffrin (Gaston), Gérard (Fernand), Deshayes (Gaston).

Art. 3. — Le préfet de l'Aube est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Vichy, le 17 septembre 1941.

PIERRE PUCHEU.

Considérant qu'il n'est pas possible de constituer dans la commune de Saillenard (Gironde) une municipalité apte à gérer, de façon satisfaisante, les affaires communales,

Arrête :

Art. 1er. — Le conseil municipal de la commune de Saillenard (Gironde) est dissous.

Art. 2. — Il est institué dans la commune de Saillenard (Gironde) une délégation spéciale habilitée à prendre les mêmes décisions que le conseil municipal et ainsi composée :

Président : M. Gayrou (Louis) ; membres : MM. Bellevaux (Jules), Azira (Noël).

Art. 3. — Le préfet de la Gironde est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Vichy, le 17 septembre 1941.

PHILIPPE PÉTAIN.

Considérant qu'à la suite du décès du maire il n'a pas été possible de constituer dans la commune de Saint-Romain-sur-Cher (Loir-et-Cher) une municipalité apte à gérer, de façon satisfaisante, les affaires communales,

Arrête :

Art. 1er. — Le conseil municipal de la commune de Saint-Romain-sur-Cher (Loir-et-Cher) est dissous.

Art. 2. — Il est institué dans la commune de Saint-Romain-sur-Cher (Loir-et-Cher) une délégation spéciale habilitée à prendre les mêmes décisions que le conseil municipal et ainsi composée :

Président : M. Landereau ; membres : MM. Bied, Desloges (Gaston), Bouton, Lecler (Roland).

Art. 3. — Le préfet de Loir-et-Cher est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Vichy, le 13 septembre 1941.

PHILIPPE PÉTAIN.

Considérant que, dans sa majorité, le conseil municipal de la commune de Boutigny-sur-Juine (Seine-et-Oise) est hostile à l'œuvre de rénovation nationale et se désintéresse de la gestion des affaires communales,

Arrête :

Art. 1er. — Le conseil municipal de la commune de Boutigny-sur-Juine (Seine-et-Oise) est dissous.

Art. 2. — Il est institué dans la commune de Boutigny-sur-Juine (Seine-et-Oise) une délégation spéciale habilitée à prendre les mêmes décisions que le conseil municipal et ainsi composée :

Président : M. Ferry (Louis) ; membres : MM. Martin (Paul), Yonghout (François), Bry (Jean).

Art. 3. — Le préfet de Seine-et-Oise est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Vichy, le 17 septembre 1941.

PHILIPPE PÉTAIN.

Adjoints aux maires.

Par arrêtés en date du 17 septembre 1941, pris en exécution de la loi du 16 novembre 1940, le ministre secrétaire d'Etat à l'intérieur a procédé aux désignations suivantes :

Lons-et-Saunier

MM. Bassot (Adrien), ancien commerçant ;
Dupré (Maurice), entrepreneur ;
Perrochat (Félix), retraité ;
Pradonnet (Armand), ancien directeur commercial,

sont nommés adjoints au maire de la ville de Montmorency.

M. Marie (Fernand), ingénieur des arts et métiers, est nommé adjoint au maire de la ville de Villeneuve-Saint-Georges, en remplacement de M. Duffarge, démissionnaire.

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE NATIONALE ET DES FINANCES

Comité permanent d'organisation professionnelle des banques.

Le ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances,

Vu la loi du 13 juin 1941 relative à la réglementation et à l'organisation de la profession bancaire ;

Vu l'arrêté du 22 juillet 1941 nommant les membres titulaires du comité permanent d'organisation professionnelle des banques,

Arrête :

Article unique. — Sont désignés comme membres suppléants du comité permanent d'organisation professionnelle des banques :

M. Berard (Maurice), président directeur général de la banque de Syrie et du Grand Liban.

M. Beer (Antonin), vice-président de la Société marseillaise de crédit industriel et commercial et de dépôt.

M. Escarra (Edouard), directeur général du Crédit lyonnais.

M. de Tinguy-du (Paul), directeur de la Banque de Paris et des Pays-Bas.

M. de Watteville (Jacques), associé gérant de la banque Veuve Morin, Pons et Cie.

Les nominations qui font l'objet du présent arrêté sont faites pour un an.

Fait à Paris, le 18 septembre 1941.

YVES BOUTHILLIER.

MINISTÈRE DE LA GUERRE

Mobilité militaire.

Rectificatif au *Journal officiel* du 3 septembre 1941 : page 3778, 3e colonne, 31e rég. de dragons portés, supprimer : « Prévost (Marcel), soldat : vaillant ouvrageur et courageux. A trouvé une mort glorieuse, le 13 juin 1940, au cours d'une patrouille de reconnaissance au village du Cimetière (Marne). Croix de guerre avec palme ».

INFANTERIE

Le général d'armée, commandant en chef des forces terrestres, ministre secrétaire d'Etat à la guerre,

Vu la loi du 27 juillet 1941 relative à la forme des actes administratifs individuels ;

Vu la loi du 2 juin 1941 portant statut des juifs (art. 2) ;

Vu la loi du 13 août 1941 sur les sociétés secrètes (art. 3) ;

Vu la liste par obédience des dignitaires (hauts grades et officiers des loges) de la franc-maçonnerie publiée au *Journal officiel* du 31 août et dans laquelle figure M. Badert (Adrien-Eugène),

Arrête :

Article unique. — M. le lieutenant-colonel d'infanterie Badert (Adrien-Eugène-Ernest) est déclaré démissionnaire d'office, en application des dispositions de la loi du 13 août 1941 sur les sociétés secrètes et sous réserve de ses droits à pension ou indemnités qui seront fixés ultérieurement.

Fait à Vichy, le 6 septembre 1941.

Gal HUNTZIGER.

Le général d'armée, commandant en chef des forces terrestres, ministre secrétaire d'Etat à la guerre,

Vu la loi du 27 juillet 1941 relative à la forme des actes administratifs individuels ;

Vu la loi du 2 juin 1941 portant statut des juifs (art. 2) ;

Vu la loi du 13 août 1941 sur les sociétés secrètes (art. 3) ;

Vu la liste par obédience des dignitaires (hauts grades et officiers des loges) de la franc-maçonnerie publiée au *Journal officiel* du 31 août 1941 et dans laquelle figure M. Challan (René), compositeur, lequel s'identifie avec le chef de musique lieutenant Challan (René-Louis-Jean),

Arrête :

Article unique. — M. le chef de musique lieutenant de l'armée active Challan (René-Louis-Jean) est déclaré démissionnaire d'office, en application des dispositions de la loi du 13 août 1941 sur les sociétés secrètes et sous réserve de ses droits à pension ou indemnités qui seront fixés ultérieurement.

Fait à Vichy, le 6 septembre 1941.

Gal HUNTZIGER.

SERVICE VÉTÉRINAIRE

ARMÉE

Par arrêté du 3 septembre 1941, M. le vétérinaire commandant Claverie (Jean-Marie-Pierre) est déclaré démissionnaire d'office, en application des dispositions de la loi du 13 août 1941 sur les sociétés secrètes et sous réserve de ses droits à pension ou indemnités qui seront fixés ultérieurement.

M. le vétérinaire commandant Claverie sera rayé des cadres le lendemain du jour où il aura reçu notification de l'arrêté le déclarant démissionnaire.

TROUPES COLONIALES

SERVICE ADMINISTRATIF

Par arrêté du ministre secrétaire d'Etat à la guerre en date du 9 septembre 1941, M. Boulard (Jean-Victor), intendant de 2e classe des troupes coloniales, a été déclaré démissionnaire d'office, en application des dispositions de la loi du 13 août 1941 sur les sociétés secrètes et sous réserve de ses droits à pension ou indemnités qui seront fixés ultérieurement.

SERVICE DE SANTE

Armée active

Par arrêté du 12 septembre 1941, M. le médecin commandant Raynaud (Marcel-Hubert-Antoine) est accordé définitivement d'office, en application des dispositions de la loi du 11 août 1941 par ses anciens services et sous réserve de ses droits à pension ou indemnités qui seront liés ultérieurement.

M. le médecin commandant Raynaud sera rayé des cadres le lendemain du jour où il aura reçu notification de l'arrêté le déclarant définitivement.

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

N° 2304. — Décret du 3 septembre 1941 portant création d'un comité consultatif pour les dérogations à la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes.

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Vu la loi du 29 juillet 1940 sur la répression des fraudes ;

Vu la loi du 19 juillet 1941 prorogeant les dispositions de la loi du 12 juillet 1940 ;

Sur le rapport du ministre secrétaire d'Etat à l'agriculture, —

Décrétons :

Art. 1er. — En cas d'urgence, par dérogation aux dispositions des règlements d'administration publique pris en vertu de l'article 11 de la loi du 1er août 1905, l'avis d'un comité de six membres (deux choisis parmi les membres de l'académie de médecine, deux parmi les membres du comité consultatif d'hygiène publique de France, un inspecteur général de la répression des fraudes, le directeur du laboratoire central de la répression des fraudes) tiendra lieu de l'avis de l'académie de médecine et du comité consultatif d'hygiène publique de France, lorsque l'autorisation de vendre des produits alimentaires d'une composition déterminée est subordonnée à une consultation préalable de ces assemblées.

Un arrêté du ministre secrétaire d'Etat à l'agriculture désignera les membres du comité ci-dessus prévu.

Art. 2. — Le ministre secrétaire d'Etat à l'agriculture est chargé de l'exécution du présent décret qui sera publié au *Journal officiel*.

Fait à Vichy, le 3 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français :

Le ministre secrétaire d'Etat à l'agriculture,
FERNAND CAUSSY.

Comité consultatif pour les dérogations à la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes.

Le ministre secrétaire d'Etat à l'agriculture,

Vu la loi du 29 juin 1935 prévoyant des dérogations temporaires aux règlements d'administration publique pris en vertu de l'article 11 de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes ;

Vu le décret du 3 septembre 1941 ;

Sur le rapport du directeur de l'enseignement et des services scientifiques,

Arrête :

Art. 1er. — Sont nommés membres du comité institué par le décret du 3 septembre 1941 :

M. Vaudin, professeur à la faculté de médecine de Paris, membre de l'académie de médecine et du comité consultatif d'hygiène publique de France, président.

M. Fabre, professeur à la faculté de pharmacie de Paris, membre de l'académie de médecine et du comité consultatif d'hygiène publique de France.

M. Desmazières, professeur à la faculté de pharmacie de Paris, membre du comité consultatif d'hygiène publique de France.

M. Schaeffer, professeur à la faculté des sciences de Paris, membre du comité consultatif d'hygiène publique de France.

M. Dervieux, inspecteur général de la répression des fraudes.

M. Nouis, directeur du laboratoire central de la répression des fraudes.

Art. 2. — Le directeur de l'enseignement et des services scientifiques est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Vichy, le 3 septembre 1941.

PIERRE CAZAUX.

Ecoles d'agriculture.

Par arrêté en date du 15 septembre, M. Ravault (Louis), directeur de l'école d'agriculture de Bouchet-Auch (Gers), a été nommé, d'office et dans l'intérêt du service, directeur de l'école régionale d'arboriculture d'Oudes (Haute-Garonne), à dater du 20 septembre 1941.

Parcs.

Par arrêté en date du 5 septembre 1941, M. Fantar (Jean), garde domanial des parcs à Chavannes-sur-Suran (Ain), est mis en disponibilité à compter du 1er juillet 1941.

Tableau d'avancement du cadre des préposés des eaux.

Rectificatif au Journal officiel du 7 août 1941 :

Page 3220, 3e colonne, 3e conservation, gardes pour la 1re classe, après : « 30 Poirson (Alphonse), à Thann », lire : « janvier » ; gardes pour la 4e classe, au lieu de : « 36 Hette (Louis), etc. », lire : « 36 Halle (Louis), etc. » ;

Page 3301, 3e colonne, 10e conservation, gardes pour la 2e classe, au lieu de : « 54 Furlet (Marius), etc. », lire : « 53 Furlet (Marius), etc. » ;

Page 3302, 3e colonne, 22e conservation, gardes pour la 3e classe, après : « 49 Fauvirau (Justin), à Saint-Lary », lire : « janvier » ; 23e conservation, brigadier pour la 3e classe, après : « Virlée (Louis), à Saint-Etienne-de-Tinée », lire : « (janvier) » ;

Page 3304, 2e colonne, 30e conservation, gardes pour la 2e classe, au lieu de : « 126 Ebrard (Ludovic), etc. », lire : « 126 Rochelet (Lucien), etc. » ; gardes pour la 4e classe, au lieu de : « 114 Fraichy (Marcel) », lire : « 114 Fraichy (Marcel) » ; 34e conservation, gardes pour la 1re classe, au lieu de : « 69 Meyer (Charles), etc. », lire : « 15 Meyer (Charles), etc. » ;

Page 3305, 1re colonne, préposés détachés à la préfecture de la Seine, brigadiers pour la 1re classe, après : « Blaise (Léon) », lire : « janvier ».

SECRÉTARIAT D'ÉTAT A L'ÉDUCATION NATIONALE ET A LA JEUNESSE

N°s 2302, 2303 et 2305. — **Décrets du 16 septembre 1941 portant classement (monuments naturels et sites).**

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Sur le rapport du secrétaire d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse,

Vu l'avis émis le 3 décembre 1909 par la commission départementale des monuments naturels et des sites du Finistère tendant au classement parmi les monuments naturels et les sites de l'ensemble de la Pointe-des-Poix, à Camaret ;

Vu l'arrêté en date du 10 juin 1910 pris d'accord avec le ministre des travaux publics et classant parmi les sites les rochers de la Pointe-des-Poix ;

Vu la délibération en date du 11 janvier 1909 par laquelle le conseil municipal de Camaret s'oppose au classement projeté ;

Vu les autres pièces produites et jointes au dossier ;

Vu l'arrêté du 10 août 1941 pris par application de la loi du 10 juillet 1941 suspendant la consultation de la commission supérieure des monuments naturels et des sites ;

Vu la loi du 2 mai 1930 sur la protection des monuments naturels et des sites de caractère artistique, historique, scientifique, légendaire ou pittoresque et notamment l'article 7 ;

La section de l'intérieur, de l'instruction publique et des beaux-arts du conseil d'Etat entendue,

Décrétons :

Art. 1er. — La presqu'île dite « Pointe-des-Poix » ainsi que les rochers prolongeant cette presqu'île et dénommés « Tas-de-Pois » sont classés parmi les monuments naturels et les sites de caractère artistique, historique, scientifique, légendaire ou pittoresque.

La zone classée, comprise sur la parcelle cadastrale n° 1164, section C, de la commune de Camaret (Finistère), et appartenant à cette commune, est délimitée indépendamment du contour de la côte :

Au Nord, par une ligne partant de la batterie de Kerbonne et rejoignant perpendiculairement le chemin départemental n° 2 ;

A l'Est, par cette ligne jusqu'au point où la presqu'île se resserre puis par une ligne transversale perpendiculaire à la route allant jusqu'à la baie de Dinan.

Art. 2. — Le présent décret annule et remplace l'arrêté du 10 juin 1910.

Art. 3. — Le secrétaire d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de l'Etat français.

Fait à Vichy, le 16 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français :

Le secrétaire d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse,
JEROME CARCOPINO.

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Sur le rapport du secrétaire d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse,

Vu les avis formulés par la commission départementale des monuments naturels et des sites du Morbihan au cours de ses séances des 14 mars 1932, 13 mars 1935, 7 octobre 1935 et 25 mars 1936 tendant à l'établissement d'une zone de protection autour du tumulus Saint-Michel, à Carnac, classé parmi les monuments historiques sur la liste de 1887;

Vu le procès-verbal de l'enquête à laquelle il a été procédé et qui a donné lieu à vingt-sept avis défavorables;

Vu le plan de la zone à créer;

Vu l'avis défavorable émis le 23 décembre 1934 par le conseil municipal de Carnac;

Vu l'avis favorable formulé par la chambre de commerce de Lorient et du Morbihan le 18 janvier 1935;

Vu l'avis donné le 11 janvier 1935 par M. le préfet du Morbihan;

Vu l'arrêté du 10 août 1941 pris par application de la loi du 10 juillet 1941 suspendant la consultation de la commission supérieure des monuments naturels et des sites;

Vu la loi du 2 mai 1930 sur la protection des monuments naturels et des sites de caractère artistique, historique, scientifique, légendaire ou pittoresque, et notamment les articles 17 et 28;

La section de l'intérieur, de l'instruction publique et des beaux-arts du conseil d'Etat entendue,

Décrétons:

Art. 1er. — Une zone de protection est établie autour du tumulus Saint-Michel, à Carnac (Morbihan), classé parmi les monuments historiques.

Le périmètre protégé comprend deux zones de servitudes:

1° *Zone non aedificandi.*

Elle est délimitée: au Nord du tumulus par une demi-circonférence de 150 mètres de rayon ayant pour centre le vieux calvaire, partant de la direction de l'angle Sud-Est de la maison sise sur la parcelle 434 et se terminant à l'angle Sud-Est de la parcelle 462.

Au Sud du tumulus, par une demi-circonférence de 100 mètres de rayon ayant même centre et s'appuyant sur le même diamètre de base.

Cette zone englobe, en totalité, les parcelles cadastrales: n°s 373, 414, 415, 416, 417, 420, 421, 422, 440, 450, 454, 455, 456, 457, 458, 459, section M 01, en partie, les parcelles cadastrales: n°s 374, 376, 418, 419, 423, 424, 425, 425 bis, 432, 436, 445, 447, 449, 454, 453, 460, 461, 462, 463, section M.

2° *Zone de construction conditionnelle.*

Cette zone est concentrique à la partie Sud de la zone *non aedificandi* et à un rayon extérieur de 150 mètres.

Elle est prise sur les parcelles cadastrales: n°s 443, 444, 445, 446, 447, 449, 450, 451, 452, 453, 463, 464, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098.

A l'intérieur de cette zone les habitations devront conserver le caractère des maisons rurales du pays: rez-de-chaussée et un seul étage avec exclusion d'emploi de tuiles ou de terrasses.

Dans les trois zones aucune ligne aérienne télégraphique, téléphonique ou de courant électrique ne devra être installée sans l'autorisation de l'administration des beaux-arts.

Art. 2. — Le secrétaire d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel*.

Fait à Vichy, le 16 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français:

Le secrétaire d'Etat
à l'éducation nationale et à la jeunesse,
JEROME CARCOPINO.

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Sur le rapport du secrétaire d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse,

Vu les avis en date des 10 mars et 10 juin 1939 formulés par la commission départementale des monuments naturels et des sites du Finistère, tendant à l'établissement d'une zone de protection autour de la chapelle de Callot, en Carantec, dont le clocher est classé parmi les monuments historiques;

Vu le procès-verbal de l'enquête à laquelle il a été procédé;

Vu l'avis favorable donné le 14 mai 1939 par le conseil municipal de Carantec;

Vu l'avis favorable donné le 12 août 1939 par le préfet du Finistère;

Vu l'arrêté du 10 août 1941 pris en application de la loi du 10 juillet 1941 suspendant la consultation de la commission supérieure des monuments naturels et des sites;

Vu la loi du 2 mai 1930 sur la protection des monuments naturels et des sites de caractère artistique, historique, scientifique, légendaire ou pittoresque, et notamment les articles 17 et 28;

La section de l'intérieur, de l'instruction publique et des beaux-arts du conseil d'Etat entendue,

Décrétons:

Art. 1er. — Une zone de protection est établie autour de la chapelle de Callot, en Carantec (Finistère), dont le clocher est classé parmi les monuments historiques.

Cette zone s'étend sur toute l'étendue de l'île Callot et englobe les parcelles cadastrales n°s 1 à 203, section A, appartenant aux propriétaires indiqués sur la liste annexée.

Art. 2. — A l'intérieur de cette zone les servitudes suivantes sont imposées:

1° Les édifices ne pourront avoir, non compris les parties triangulaires dites «aiguilles» de pignons, une hauteur de maçonnerie ou, par extension, de parements verticaux, supérieure à six mètres. Cette hauteur, qui permet l'établissement d'un sous-sol et d'un étage, est à mesurer à partir du sol jusqu'au niveau extrême de la maçonnerie verticale;

2° Les édifices seront, soit en pierre apparente, soit, s'ils sont enduits, revêtus de teintes neutres (bon gris) ou blanches. Les enduits colorés, rouges, jaunes, etc., sont interdits, de même que la brique rouge non enduite;

3° Les toits seront faits en ardoises ou, s'il s'agit de bâtiments de ferme, pourront être traités en tuiles de tous modèles, à l'exclusion absolue des tuiles rouges.

Art. 3. — Le secrétaire d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel*.

Fait à Vichy, le 16 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français:

Le secrétaire d'Etat
à l'éducation nationale et à la jeunesse,
JÉRÔME CARCOPINO.

SECRÉTARIAT D'ÉTAT A LA FAMILLE ET A LA SANTÉ

Organismes consultatifs.

Le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé,

Vu la loi du 12 juillet 1940 suspendant pour la période du 11 juillet au 26 octobre 1940 les dispositions prévoyant l'avis d'organismes consultatifs et la loi du 23 octobre 1940 prorogeant jusqu'au 12 juillet 1941 la période d'application de la loi ci-dessus visée;

Vu la loi du 10 juillet 1941 prorogeant jusqu'au 11 juillet 1942 la période d'application de la loi du 12 juillet 1940;

Vu l'arrêté ministériel du 21 décembre 1940 suspendant jusqu'au 12 juillet 1941 l'obligation de recourir, à l'occasion de tous actes individuels ou réglementaires, à l'avis du conseil supérieur des habitations à bon marché et de son comité permanent,

Arrête:

Art. 1er. — Est suspendue jusqu'au 12 juillet 1942 l'obligation de recourir, à l'occasion de tous actes individuels ou réglementaires à l'avis des organismes consultatifs ci-après:

Conseil supérieur des habitations à bon marché.

Comité permanent du conseil supérieur des habitations à bon marché.

Art. 2. — Pendant la même période et sur toutes les questions pour lesquelles des textes législatifs ou réglementaires prévoient l'intervention du conseil supérieur des habitations à bon marché ou de son comité permanent, l'administration centrale du secrétariat d'Etat à la famille et à la santé est habilitée à statuer directement.

Art. 3. — Le secrétaire général de la santé est chargé de l'application du présent arrêté.

Fait à Paris, le 18 septembre 1941.

HENRI HUARD.

Conseil supérieur de la pharmacie.

Le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé,

Vu la loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie,

Arrête:

Art. 1er. — Sont nommés:

Président du conseil supérieur de la pharmacie:

M. Papillaud (Louis), pharmacien à Paris.

Vice-président du conseil supérieur de la pharmacie:

M. Prevot (François), pharmacien, fabricant de produits pharmaceutiques à Paris.

Membres du conseil supérieur de la pharmacie:

MM. Blaiz, pharmacien, à la Rochelle.
Blaise (Pierre), pharmacien, à Meulan.
Chanais (Robert), pharmacien, à Lyon.
Hertz, pharmacien, à Courbevoie (Seine).
Colrat, pharmacien, à Saint-Pierre-sur-Dives (Calvados).
Grallet, pharmacien, à Marseille.
Tétau, pharmacien, à Bagnères-de-Bigorre (Hautes-Pyrénées).
Lejeune (Maurice), fabricant de produits pharmaceutiques, à Paris.
Reynaud (Pierre), fabricant de produits pharmaceutiques, à Paris.
Comar (Raymond), fabricant de produits pharmaceutiques, à Paris.
Lacroux (Marcel), droguiste en produits pharmaceutiques, à Paris.
Dargon (Léon), répartiteur de produits pharmaceutiques, à Lille.

Art. 2. — Le secrétaire général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Vichy, le 19 septembre 1941.

PIERRE LAVAL.

Chambre des fabricants de produits pharmaceutiques.

Le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé,

Vu la loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie,

Arrête:

Art. 1er. — Sont nommés:

Président de la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques:

M. Prevet (François), pharmacien, à Paris.

Membres du conseil de la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques:

MM. Leprince (Maurice), pharmacien, à Paris.
Berrel (François), pharmacien, à Paris.
Reynaud (Pierre), pharmacien, à Paris.
Poulenc (Pierre), pharmacien, à Paris.
Cuny (Louis), pharmacien, à Paris.
Comar (Raymond), pharmacien, à Paris.
Cerf (Michel), pharmacien, à Paris.
Tabert (André), pharmacien, à Paris.
Plantier (Robert), pharmacien, à Annonay.
David (René), fabricant façonnier, à Courbevoie.
Vermin, fabricant façonnier, à Melun.

Art. 2. — Le secrétaire général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Vichy, le 19 septembre 1941.

PIERRE LAVAL.

Conseil de la chambre des droguistes en pharmacie et répartiteurs des produits pharmaceutiques.

Le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé,

Vu la loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie,

Arrête:

Art. 1er. — Sont nommés:

Président du conseil de la chambre des droguistes en pharmacie et répartiteurs de produits pharmaceutiques:

M. Lantenois (Marcel), pharmacien, à Paris.

Membres du conseil de la chambre des droguistes en pharmacie et répartiteurs de produits pharmaceutiques:

MM. Bailly (Octave), pharmacien, à Paris.
Comar (André), pharmacien, à Paris.
Barbezat (Marc), pharmacien, à Paris.
Genot (Charles), pharmacien, à Paris.
Chareyron (Pierre), pharmacien, à Lyon.
Talleux (Albert), pharmacien, à Melun.
Dargon (Léon), pharmacien, à Lille.
MM. Lebeaurier, pharmacien, à Marseille.
Gamet (Pierre), pharmacien, à Nîmes.
Lenain (Emile), pharmacien, à Paris.
Poisin (Alfred), pharmacien, à Paris.

Art. 2. — Le secrétaire général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Vichy, le 19 septembre 1941.

PIERRE LAVAL.

Comité technique des spécialités.

Le secrétaire d'Etat à la famille et à la santé,

Vu la loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie,

Arrête:

Art. 1er. — Sont nommés:

Membres du comité technique des spécialités:

MM. le professeur Gaté, membre de l'académie de médecine.
le professeur Leeper, membre de l'académie de médecine,
le professeur Benoist, professeur à la faculté de médecine de Paris,
le professeur Maurice, doyen de la faculté de médecine de Bordeaux,
le professeur Delaby, professeur à la faculté de pharmacie de Paris,
le professeur Montpellier, professeur à la faculté de pharmacie de Montpellier,
le docteur Gernez, membre du conseil supérieur de l'ordre des médecins,
le docteur Grenet, membre du conseil supérieur de l'ordre des médecins,
Pierre Poulenc, membre du conseil de la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques,
Louis Cuny, membre du conseil de la chambre des fabricants de produits pharmaceutiques.

Art. 2. — Le secrétaire général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Vichy, le 19 septembre 1941.

PIERRE LAVAL.

Hôpitaux psychiatriques.

Par arrêté du 16 septembre 1941, M. le docteur Gayot, chargé à titre intérimaire des fonctions de médecin chef de service à l'hôpital psychiatrique d'Orgerel, est nommé à titre définitif à ce poste à compter du 20 août 1922.

Inspection médicale de la santé.

Par arrêtés du 16 septembre 1941:

L'arrêté du 21 août 1941 portant nomination de Mme Lhez-Valois en qualité de médecin inspecteur adjoint de la santé de l'Ardèche est rapporté.

Mme le docteur Lhez-Valois est nommée médecin inspecteur adjoint de la santé de 2e classe, au traitement de 25.000 fr., et affectée au département de la Haute-Garonne.

Par arrêté du 16 septembre 1941, M. le docteur Bonnemain, directeur du laboratoire de bactériologie de Metz, est nommé médecin inspecteur adjoint de la santé de 2e classe (35.000 francs) et affecté au département des Pyrénées-Orientales.

Par arrêtés du 17 septembre 1941, sont nommés médecins inspecteurs de la santé de 2e classe, au traitement de 30.000 fr.:

M. le docteur Robert, inspecteur adjoint de la Loire, affecté au département de l'Isère.

M. le docteur Eckert, inspecteur adjoint de la Marne, affecté au département de l'Aisne.

M. le docteur Lasaffre, inspecteur adjoint de l'Eure, affecté au département de la Manche.

Médecin inspecteur adjoint de la santé de 1re classe, au traitement de 30.000 fr.: M. le docteur Johanin, affecté au département de l'Orne.

Médecins inspecteurs adjoints de la santé de 2e classe, au traitement de 25.000 fr.:

M. le docteur Angelici, affecté au département de l'Aube.

M. le docteur Hunnam, affecté au département du Var.

M. le docteur Pierron, affecté au département du Puy-de-Dôme.

Par arrêtés du 17 septembre 1941, sont affectés:

Au département de Seine-et-Oise, M. le docteur Petit, médecin inspecteur adjoint de l'Oise.

Au département de l'Oise, Mlle le docteur Salomie, médecin inspecteur adjoint du Calvados.

Inspection de l'enfance et inspection administrative de l'assistance

Par arrêtés du 17 septembre 1941, sont nommés:

Inspecteur adjoint de l'enfance de 1re classe, au traitement de 30.000 fr., Mme Saint-Germain, affectée au département de la Marne.

Inspecteur adjoint de l'enfance de 2e classe, au traitement de 28.000 fr., Mme Vitay, affectée au département de Seine-et-Oise.

Inspecteurs adjoints de l'enfance de 3e classe, au traitement de 26.000 fr.:

M. Gaillier, affecté au département du Jura.

Mlle Le Bris, affectée au département de l'Orne.

Mlle Baudelocque, affectée au département des Vosges.

M. Berranger, affecté au département de la Loire-Inférieure.

Inspecteurs adjoints administratifs de l'assistance de 3e classe, au traitement de 26.000 fr.:

M. Boyer, affecté au département de la Mayenne.

M. Dufour, affecté au département de l'Aube.

Mlle Lavil, affectée au département des Ardennes.

Par arrêtés du 17 septembre 1941, sont affectés:

Au département du Calvados, M. Lefèvre, inspecteur adjoint de l'enfance de l'Eure.

Au département de Lot-et-Garonne, M. Raffier, inspecteur adjoint administratif de l'assistance du Haut-Rhin.

SECRÉTARIAT D'ÉTAT A LA PRODUCTION INDUSTRIELLE

Administration centrale.

Par arrêté en date du 9 septembre 1941, des promotions de classe ont été accordées aux dates suivantes, aux fonctionnaires de l'administration centrale ci-après désignés:

Rédacteurs principaux.

M. Bonnichon, 1er juillet 1941.
M. Kelin, 31 juillet 1941.

Commis d'ordre et de comptabilité.

M. Cazin, 20 juillet 1941.

Dame sténo-dactylographe.

Mlle Alvaire, 1er juillet 1941.

Gardiens de bureau, concierges.

M. Collin, 11 juillet 1941.
M. Clap, 12 juillet 1941.
M. Guilhorie, 16 juillet 1941.
M. Lacagne, 1er août 1941.
M. Lavabre, 1er septembre 1941.
M. Champoin, 25 septembre 1941.

Hommes d'équipe.

M. Filippi, 28 juillet 1941.
M. Detrez, 29 août 1941.
M. Paquelet, 11 septembre 1941.

SECRÉTARIAT D'ÉTAT AUX COMMUNICATIONS

N° 3962. — Décret du 9 septembre 1941, modifiant le décret du 27 septembre 1939, fixant un régime spécial de retraites pour la vieillesse au profit des auxiliaires distributeurs permanents et des auxiliaires des transports postaux.

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Sur le rapport du ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances et du secrétaire d'Etat aux communications,

Vu le décret du 27 septembre 1939 fixant un régime spécial de retraites pour la vieillesse au profit des auxiliaires distributeurs permanents et des auxiliaires des transports postaux;

Vu la loi du 19 septembre 1940 sur la situation des personnels auxiliaires temporaires de bureau ou de service des administrations et établissements publics de l'Etat,

Décrétons:

Art. 1er. — Le premier paragraphe de l'article 3 du décret du 27 septembre 1939 est modifié comme suit:

« Ceux qui, ayant adopté le nouveau régime, auront atteint soixante ans révolus et justifieront de vingt années de services civils et militaires, dont quinze années au moins de services civils effectifs, auront droit, sans conditions quant à la durée de leurs versements à la caisse nationale des retraites pour la vieillesse, à une pension égale au tiers de leur salaire moyen des six dernières années, avec maximum de 360 fr. par an. »

. . . . . .

Art. 2. — Le ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances et le secrétaire d'Etat aux communications sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de l'Etat français et inséré au *Bulletin officiel* des postes, télégraphes et téléphones du secrétariat d'Etat aux communications.

Fait à Vichy, le 9 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français:

Le ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances,
YVES BOUTHILLIER.

Le secrétaire d'Etat aux communications,
JEAN BERTHELOT.

Attributions des directeurs régionaux et ingénieurs en chef régionaux.

Le secrétaire d'Etat aux communications,

Sur la proposition du secrétaire général des postes, télégraphes et téléphones,

Vu la loi du 28 août 1941 modifiant les cadres des services extérieurs des postes, télégraphes et téléphones;

Vu le décret du 7 octobre 1926 portant régionalisation des services extérieurs de l'administration des postes, télégraphes et téléphones et réorganisation de certains services spéciaux, et les décrets des 6 août 1931 et 26 août 1941 le modifiant,

Arrête:

Art. 1er. — Le directeur régional est chargé de la direction générale des services de la poste, des bâtiments, des transports, du personnel, de la comptabilité, des chèques postaux, des articles d'argent, des services financiers, de la caisse nationale d'épargne de la région.

L'ingénieur en chef régional est chargé de la direction générale des services du télégraphe, du téléphone et de radioélectricité (service des télécommunications).

Dans la limite de leurs attributions respectives, ces deux chefs de services régionaux ont autorité sur les directeurs départementaux de la région et exercent un contrôle permanent sur la gestion de ces directeurs.

Outre les attributions générales ainsi définies, le directeur régional et l'ingénieur en chef régional ont des attributions propres, qu'ils exercent avec le concours d'un personnel rattaché directement aux services régionaux.

Art. 2. — Les attributions propres des directeurs régionaux sont fixées ainsi qu'il suit:

TOUS SERVICES

A. — *Attributions d'ordre général.*

Pour les services placés sous leur dépendance, centralisation des propositions budgétaires pour l'ensemble des besoins de la région et des programmes concernant les départements de la région. Revision de ces propositions.

Etablissement du rapport annuel sur la marche générale de ces services et sur leur gestion financière.

B. — *Service intérieur des bureaux.*

Dans la limite des emplois accordés par l'administration pour l'ensemble de la région:

Fixation des effectifs de dame, auxiliaire-receveuse, aide et auxiliaire locale des bureaux à effectifs non spécialisés de 3e classe (3e série) et de 4e classe.

Répartition par département des emplois de même catégorie destinés aux bureaux des deux dernières classes à effectifs non spécialisés.

Répartition par département des emplois de dame, auxiliaire-receveuse et aide des télégraphes de réunion.

Approbation des règlements intérieurs des bureaux hors classe de 1re et de 2e classe, réserve faite des attributions dévolues en cette matière à l'ingénieur en chef régional (art. 3).

C. — *Comptabilité et ordonnancement.*

Comptabilité des dépenses engagées.

Etablissement en fin d'année de l'état, par chapitre budgétaire, des crédits jugés nécessaires pour l'exercice suivant au paiement des dépenses permanentes de toute nature et des dépenses éventuelles concernant l'exécution des programmes d'extension pour l'ensemble de la région.

Répartition entre l'ingénieur en chef régional et les directeurs départementaux des crédits nécessaires:

a) Au payement du personnel;
b) A l'exécution du service.

Etablissement et envoi à l'administration centrale des demandes de crédits et des situations de crédits et de dépenses.

Ordonnancement des dépenses.

Centralisation, vérification et report dans les écritures de la direction régionale des mandats de dépenses publiques établis par l'ingénieur en chef régional et par les directeurs départementaux.

Etablissement de la situation trimestrielle des payements.

Répartition des dépenses par branche d'exploitation et par services spéciaux.

Contrôle de la comptabilité régionale.

Centralisation et récapitulation des cotisations annuelles de recettes.

Contrôle et surveillance de l'organisation des services de caisse et de comptabilité dans les bureaux importants.

D. — *Cours d'instruction.*

Organisation des cours d'instruction professionnelle à l'usage des surnuméraires, des aides-stagiaires et des candidats facteurs-receveurs.

Fonctionnement, dans le cadre de la région, des cours d'enseignement postscolaire à l'usage des jeunes facteurs.

E. — *Réclamations. — Enquêtes.*

Examen des réclamations et des enquêtes transmises par l'administration centrale et par les directeurs départementaux.

PERSONNEL

A. — *Recrutement.*

Fonctionnement des centres d'examens régionaux.

Instruction des candidatures et établissement des listes de candidats aux différents emplois accessibles par voie de concours et examens (candidats relevant administrativement du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional).

Nominations, mutations et mutations des dames-employées des services d'exécution dans la limite des départements constituant la région.

Nominations, mutations, acceptations de démissions et mise en disponibilité pour affaires ou maladie du personnel appartenant aux catégories ci-après, affecté à l'un des services dépendant du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional et, dans ce dernier cas, sur avis conforme de ce chef de service:

Agents des lignes.
Agents manipulants masculins (stagiaires).
Dames manipulantes (jeunes et adultes).
Gardiennes passibilaires.
Dames dactylographes.
Hommes de service.
Jeunes facteurs du télégraphe.
Ouvriers d'Etat.

Manutentionnaires.

Ouvriers aux travaux manuels.

Ouvrières auxiliaires aux travaux manuels.

Planteurs titulaires.

Planteurs auxiliaires.

Acceptation des démissions et mise en disponibilité par demande ou d'office pour agent ayant les dépassés en maladie du personnel relevant de la direction régionale ou du service de l'ingénieur en chef régional appartenant à toutes les catégories non énumérées ci-dessus, à l'exception des fonctionnaires.

Titularisation des surnuméraires en qualité de commis lorsque ces unités sont affectées à l'un des services dépendant de la direction régionale ou du service de l'ingénieur en chef régional.

Recrutement des auxiliaires utilisés dans les services dépendant de la direction régionale et constitution des dossiers pour les auxiliaires à utiliser dans les services dépendant directement de l'ingénieur en chef régional.

B. — *Avancement.*

Notation, en vue de l'avancement de classe et de grade, des fonctionnaires et agents affectés à l'un des services dépendant directement du directeur régional.

Etablissement des propositions d'avancement de classe et de grade des fonctionnaires et agents affectés à l'un des services dépendant directement du directeur régional.

Transmission à l'administration centrale des propositions d'avancement de classe formulées par le directeur régional et l'ingénieur en chef régional à l'égard des fonctionnaires et agents du service général.

Fonctionnement des commissions régionales d'avancement.

Transmission à l'administration centrale des propositions d'avancement de grade à soumettre à la commission centrale d'avancement.

Attribution de l'avancement de classe aux agents des services de manipulation, de distribution, de transport des dépêches, agents des services des lignes et des installations téléphoniques et personnel ouvrier affectés à l'un des services dépendant directement du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

Notification des promotions d'avancement de classe aux agents du service général affectés à l'un des services dépendant directement du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

C. — *Discipline.*

Fonctionnement des conseils de discipline régionaux.

Présidence des conseils de discipline régionaux.

Instruction des affaires disciplinaires et application des peines disciplinaires du premier degré en ce qui concerne le personnel affecté à l'un des services dépendant directement du directeur régional.

D. — *Service médical.*

Présidence des comités médicaux régionaux.

E. — *Congés.*

Concession des congés d'affaires ou de maladie aux directeurs départementaux, après avis de l'ingénieur en chef régional.

En ce qui concerne le personnel affecté à l'un des services dépendant du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional :

Concession des congés sans solde dont la durée n'excède pas dix jours.

Concession des congés sans solde dont la durée dépasse dix jours, lorsqu'ils sont demandés par des raisons de famille pour élever leur enfant jusqu'à l'âge de dix-huit mois.

Concession des congés de maladie et de maternité ainsi que des congés de longue durée pour tuberculose ouverte et des congés spéciaux aux réformés titulaires d'une pension au titre de la loi du 21 mars 1919.

F. — *Secours.*

Instruction des requêtes relatives aux demandes de secours et attribution de secours en cas de décès, en ce qui concerne le personnel affecté à l'un des services dépendant du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

G. — *Accidents de travail ou de service.*

En ce qui concerne le personnel affecté à l'un des services dépendant du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional :

1° Mesures à prendre en cas d'accident engageant la responsabilité de l'administration ou de son personnel vis-à-vis des tiers ;

2° Règlement des questions d'accident du travail, sauf lorsque la responsabilité d'un tiers était engagée, l'affaire n'a pu recevoir de solution amiable ;

3° Paiement, dans les cas d'accidents du travail ou de service :

a) Des indemnités journalières dues en exécution de l'article 3 de la loi du 9 avril 1898 au personnel ouvrier des services techniques et au personnel auxiliaire assimilé à la loi ;

b) Des frais médicaux, pharmaceutiques, d'hospitalisation et funéraires occasionnés par les accidents du travail ou de service ;

c) Des rentes viagères constituées par application de l'article 3 de la loi du 9 avril 1898.

H. — *Habillement.*

Service de l'habillement en ce qui concerne les agents placés directement sous l'autorité du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

I. — *Cartes de circulation sur les chemins de fer.*

Etablissement des demandes bi-mensuelles de transfert de cartes de circulation pour les fonctionnaires et agents placés directement sous les ordres du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

Etablissement des demandes de renouvellement annuelles concernant ce personnel.

J. — *Médailles.*

Etablissement des propositions pour la médaille d'honneur des postes, télégraphes et téléphones en faveur des agents placés directement sous l'autorité du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

K. — *Education physique.*

Organisation et fonctionnement des cours d'éducation physique dans la région.

Etude et coordination des projets et des propositions établis par les directeurs départementaux.

Présentation des rapports d'ensemble à l'administration.

Préparation du budget de l'éducation physique. — Règlement des dépenses.

L. — *Pensions.*

Etablissement des pièces annexes des fonctionnaires et agents comptables affectés à l'un des services dépendant du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

Instruction des demandes de pension de ces mêmes fonctionnaires et agents.

Constitution de tout dossier de pension (instruction n° 2150 P., du 2 août 1923. — J. O. du 1923, p. 6781).

Constitution des dossiers relatifs à l'attribution aux auxiliaires dépendant de la direction régionale de l'allocation viagère prévue par la loi du 14 septembre 1905.

Etablissement des certificats de non-débet pour les comptables.

Etablissement des mandats relatifs aux avances sur pension, paiement de ces avances et récupération au moyen de la pension du titre en ce qui concerne le personnel affecté à l'un des services dépendant du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

Réception des livrets de pension de ce même personnel et transmission aux maires de ces livrets.

POSTE. — MANDATS. — TRANSPORTS

A. — *Attributions d'ordre général.*

Approbation des marchés de travaux ou de fournitures dont le montant ne dépasse pas 100.000 fr.

Règlement des dommages causés à des tiers jusqu'à concurrence de 2.000 fr.

Centralisation, revision et approbation des demandes de matériel des directeurs départementaux dans la limite des crédits accordés.

Gestion de l'imprimerie régionale.

B. — *Acheminement et distribution des correspondances.*

Acheminement : acheminement général des correspondances.

Contrôle des services d'acheminement à l'intérieur de la région.

Confection et tenue à jour des indicateurs de tri des bureaux gares non rattachés au service ambulant, des recettes principales, des bureaux centres de communications postales et des entrepôts importants.

Confection et tenue à jour des documents de tri des courriers ou chemin de fer assurant des services importants au point de vue de l'acheminement.

Contrôle des indicateurs de tri établis par les directeurs départementaux.

Organisation des bureaux de tri lorsqu'elle ne comporte pas de demandes de crédits.

Création d'entrepôts et de services de transports de dépêches en chemin de fer lorsque leur fonctionnement doit être assuré par du personnel auxiliaire.

Approbation des marchés de transport des dépêches postales conclus dans les départements de la région lorsque le montant n'en dépasse pas 100.000 fr., ainsi que des traités comportant le paiement de rémunérations accessoires dont le montant total pour la durée du contrat ne dépasse pas 100.000 fr.

Approbation des avenants portant revision des marchés visés à l'alinéa ci-dessus ainsi que de ceux portant revision de marchés approuvés par l'administration, lorsque celle-ci résulte de l'application automatique des formules insérées dans les cahiers des charges.

Approbation des conventions à passer dans le cadre des dispositions du décret

Rang) les prix maxima de transport des dépêches par les services routiers ordinaires.

Distribution : fixation des cadres départementaux des effectifs des facteurs des postes, d'auxiliaires distributeurs et d'auxiliaires temporaires et répartition dans la limite des emplois et des crédits accordés pour la région.

C. — *Bâtiments, locaux et mobilier.*

Construction de bâtiments et acquisition pour les bureaux de toutes classes.

Travaux incluant la gros-œuvre exécutés aux frais de l'administration dans tous les bureaux ou services.

Location des immeubles destinés aux bureaux ou services suivants, dans la limite des crédit ouverts parvus par le règlement de comptabilité du 15 octobre 1880 et jusqu'au loyer maximum de 40.000 fr. :

Recettes hors classe de 1re et 2e classe (1).

Centraux télégraphiques et téléphoniques de toutes classes.

Bureaux de chèques postaux de toutes classes.

Stations radioélectriques

Bureaux-gares.

Garages et ateliers de réparation du service automobile.

Services administratifs et techniques régionaux.

Toutefois, l'approbation est réservée à l'administration si le bail comporte une clause de rachat. Son autorisation doit être demandée si le contrat entraîne des dépenses d'appropriation ou d'aménagement à la charge du budget annexe ou du propriétaire d'un montant supérieur à 100.000 fr.

Entretien des immeubles domaniaux ou en location, abritant les services ci-dessus désignés, lorsque le montant des travaux est inférieur à 100.000 fr.

Location des immeubles destinés aux bureaux ou services, ressortissant normalement au directeur départemental, lorsque le loyer en est supérieur à 30.000 fr., sans excéder 40.000 fr., ou lorsque les dépenses d'appropriation ou d'aménagement sont supérieures à 50.000 fr., sans excéder 100.000 fr. Entretien des immeubles de cette catégorie lorsque le montant des travaux est supérieur à 50.000 fr. sans excéder 100.000 fr.

Acquisition du mobilier dans la région.

Entretien et renouvellement du mobilier lorsque le montant de la dépense est supérieur à 2.500 fr.

Les dépenses de bâtiment et de mobilier à imputer sur les crédits de la 2e section du budget annexe des postes, télégraphes et téléphones doivent, quel qu'en soit le montant, être soumises à l'approbation préalable de l'administration. Les dépenses à imputer sur les crédits de la 1re section doivent être soumises à l'approbation préalable de l'administration lorsque leur montant excède 100.000 francs.

D. — *Transports, service automobile.*

Répartition des voitures dans les divers centres de la région.

Réparations et entretien.

Gestion des ateliers de réparation régionaux et départementaux.

Garages.

Contrôle de l'utilisation des véhicules.

Accidents d'automobile (intervention des affaires et transmission du dossier à l'administration s'il y a lieu).

Etablissement et envoi à l'administration du rapport annuel sur le fonctionnement du service automobile et les prix de revient kilométriques.

CAISSE NATIONALE D'ÉPARGNE

Succursales et centres de contrôle fonctionnant dans la région.

Direction et surveillance générale des services.

Rapport annuel sur le fonctionnement des services.

Comptabilité mensuelle et certificats.

Surveillance générale des comptes locaux de la région.

CHÈQUES POSTAUX

Surveillance du bureau de chèques.

Désignation des bureaux de poste chargés du paiement des chèques à vue.

Signature des certificats nos 83 et 83 spéciaux, nos 85 et 85 spéciaux relatifs aux virements-recettes (français et internationaux) et aux virements-dépenses (français et internationaux).

Signature des certificats no 82 (taxes et redevances du service des chèques postaux) et no 84 (relevé global des documents émis aux titulaires de comptes courants postaux).

SERVICES D'ARMEMENT

Centre de contrôle fonctionnant dans la région.

Direction et surveillance générale du service.

Contrôle des mandats et des états de recettes et de dépenses.

Etablissement des certificats récapitulatifs nos 1427, 1465 bis, 1465 ter, 1470 et 1472, 1513 bis et 1544 bis.

Surveillance de l'exécution des prescriptions relatives au contrôle des changes.

SERVICES FINANCIERS

Art. 2. — Les attributions propres des ingénieurs en chef régionaux sont fixées ainsi qu'il suit :

EXPLOITATION TÉLÉGRAPHIQUE, EXPLOITATION TÉLÉPHONIQUE ET SERVICES TECHNIQUES

A. — *Attributions d'ordre général.*

Pour l'ensemble des services placés sous leur dépendance :

Directives générales en vue d'assurer l'uniformité des méthodes d'exploitation et de construction.

Centralisation des propositions budgétaires et des programmes. Revision de ces propositions et programmes.

Etablissement du rapport annuel sur la marche générale des services et sur leur gestion financière.

B. — *Bâtiments, locaux et mobilier.*

Etudes en commun avec le directeur régional pour permettre à ce dernier :

1° De poursuivre la location, l'acquisition, la construction, l'appropriation d'immeubles pour construction de centraux téléphoniques et télégraphiques, de bureaux mixtes comportant des installations télégraphiques ou téléphoniques, des magasins et des dépôts de matériel ;

2° D'assurer l'exécution des travaux et du mobilier des bureaux exclusivement réservés à l'usage des services téléphoniques et télégraphiques et celui des locaux et du mobilier réservés aux services téléphoniques et télégraphiques dans les bureaux mixtes.

C. — *Approbation des marchés.*

Approbation des marchés de travaux et de fournitures dont le montant ne dépasse pas 100.000 fr.

D. — *Comptabilité.*

Engagement et liquidation des dépenses relatives :

a) Au fonctionnement des services relevant directement de l'ingénieur en chef régional ;

b) Aux travaux, fournitures, transports, etc., exécutés par le service technique régional ou pour son compte.

Etablissement et signature par délégation du directeur régional des mandats de dépenses publiques correspondants.

E. — *Matériel et imprimés.*

Surveillance des dépôts annexes du dépôt central constitués dans la région ainsi que des dépôts de pureau régionaux.

Organisation, surveillance et direction du service d'approvisionnement en matériel télégraphique et téléphonique et en outillage.

Surveillance des réserves de matériel télégraphique et téléphonique.

Organisation, surveillance et direction du service d'approvisionnement en imprimés relatifs aux services télégraphiques et téléphoniques.

Surveillance des réserves en imprimés.

Centralisation, revision, approbation et, le cas échéant, exécution des demandes de matériel télégraphique et téléphonique d'outillage et d'imprimés des départements dans la limite des crédits annuels ouverts pour la reconstitution des stocks de la région ou pour l'exécution des travaux neufs.

Détermination ou approbation des mouvements de matériel électrique dans les dépôts-magasins de la région.

F. — *Cours d'instruction.*

Organisation des cours pour l'instruction professionnelle du personnel des services télégraphiques et téléphoniques suivant les instructions de l'administration.

Organisation de conférences professionnelles relatives aux services télégraphiques et téléphoniques.

G. — *Réclamations. — Enquêtes.*

Examen des réclamations et des enquêtes transmises par l'administration centrale et par les directeurs départementaux.

PERSONNEL

A. — *Avancement.*

Notation en vue de l'avancement de classe et de grade des fonctionnaires et agents affectés à l'un des services dépendant directement de l'ingénieur en chef régional.

Etablissement des propositions d'avancement de classe et de grade intéressant le personnel visé ci-dessus et transmission de ces propositions à la direction régionale.

B. — *Discipline.*

Instruction des affaires disciplinaires et application des peines disciplinaires du premier degré en ce qui concerne le personnel affecté à l'un des services dépendant directement de l'ingénieur en chef régional

(1) Dans le cas où un service administratif ou technique départemental est installé dans le même immeuble, la location de l'ensemble est de la compétence du directeur régional.

exploitation télégraphique
et téléphonique

A. — Organisation.

Propositions à l'administration pour tout ce qui a trait à la structure générale du réseau et à l'utilisation de tous les dispositifs et méthodes permettant d'assurer l'exploitation du réseau.

B. — Acheminement du trafic téléphonique et de la correspondance télégraphique.

Organisation générale et contrôle de l'acheminement. Modifications à l'acheminement, soit dans la limite des pouvoirs fixés par l'administration, soit pour parer à des situations spéciales. Propositions de modifications à l'acheminement au delà de la limite des pouvoirs fixés par l'administration.

Mise en concordance du service des bureaux correspondant avec un ou plusieurs bureaux d'un autre département à l'intérieur de la région.

C. — Service intérieur des bureaux.

Application des règlements intérieurs applicables :

a) Aux bureaux centraux télégraphiques et téléphoniques ;

b) Au service électrique dans les bureaux mixtes centres de transit ou centres de distribution.

Fixation des effectifs des agents de surveillance des télégraphes et des facteurs des télégraphes dans la limite des emplois accordés par l'administration pour l'ensemble de la région.

D. — Statistiques et cartes.

Centralisation des statistiques du trafic télégraphique et téléphonique et envoi à l'administration d'un relevé récapitulatif faisant apparaître les résultats de chaque département.

Centralisation, examen et transmission à l'administration des procès-verbaux 1202-Gd et relevés 1202-Td concernant le contrôle du rendement des circuits interrégionaux de la région.

Vérification, annotation et transmission à l'administration des états C et C. L.

Établissement des cartes régionales télégraphique et téléphonique.

E. — Exploitation des bureaux.

Répartition des circuits dans les multiplages des bureaux centres de transit et centres de distribution.

Contrôle des rendements dans les bureaux centres de transit et centres de distribution et dans les bureaux centraux télégraphiques.

Étude des charges de base des opératrices, compte tenu des particularités des communications à établir et de la nature des installations.

Surveillance d'ensemble des délais de réponse des opératrices et des délais d'établissement des communications.

Surveillance d'ensemble des délais de transmission et de distribution des télégrammes.

F. — Extension du réseau et des installations télégraphiques et téléphoniques.

Propositions à l'administration, pour tout ce qui a trait à la modification et à l'extension du réseau et des installations télégraphiques et téléphoniques.

Réalisation de ces modifications et de ces extensions dans la limite des pouvoirs fixés par l'administration.

Transmission à l'administration des fiches de mise en service des circuits, liaisons et installations intéressant la région.

ouvrages métalliques

A. — Lignes aériennes.

Instructions et directives techniques concernant les procédés de construction.

Approbation ou transmission à l'administration des avant-projets de travaux.

Instruction concernant la documentation technique.

Fixation de l'ordre d'exécution des travaux et de la répartition des équipes.

Surveillance de l'utilisation du personnel des lignes aériennes.

B. — Lignes souterraines.

Instructions et directives techniques concernant les procédés de construction.

Approbation ou transmission à l'administration des avant-projets de travaux.

Fonctionnement du service du dessin et des relevés de plans.

Instructions concernant la documentation technique.

Établissement des programmes de coordination des travaux aéro-souterrains.

Fixation de l'ordre d'exécution des travaux et de l'utilisation du personnel des lignes souterraines.

Surveillance de l'utilisation du personnel des lignes souterraines.

Exécution de travaux dans les départements si la nature de ces travaux ou des circonstances particulières le nécessitent.

C. — Sous-commutateurs, sous-commutateurs-verseurs, centraux manuels, installations spéciales.

Instructions et directives techniques concernant l'exécution des travaux neufs et d'entretien.

Approbation ou transmission à l'administration des avant-projets de travaux.

Exécution de travaux dans les départements si la nature de ces travaux ou des circonstances particulières le nécessitent.

D. — Postes téléphoniques d'abonnés.

Instructions et directives techniques concernant l'exécution des travaux neufs et d'entretien.

E. — Contrôle des lignes d'énergie.

Exercices du service en ce qui concerne les lignes d'énergie à haute tension.

Instructions et directives techniques pour les lignes d'énergie à basse tension.

F. — Essais et mesures.

Instructions et directives techniques concernant l'organisation et le fonctionnement du service des essais et mesures.

Établissement de la liste annuelle des agents à envoyer au cours d'essais et mesures électriques.

Examen et, éventuellement, transmission à l'administration des statistiques et des rapports concernant les dérangements.

G. — Maintenance.

Organisation du service de la maintenance et des essais d'audition.

Fonctionnement du service de la maintenance.

H. — Comptabilité technique.

Tenue de la comptabilité des services techniques.

Règlement définitif de tous les devis.

Établissement des prix de revient des travaux exécutés.

Règlement des dommages causés à des tiers jusqu'à concurrence de 2.000 fr.

Règlement des redevances de location à la Société nationale des chemins de fer français pour les emplacements utilisés dans ses emprises pour les dépôts de matériel ou autres installations spéciales.

I. — Divers.

Direction (s'il en existe une) de l'atelier de réparation et de fabrication du matériel télégraphique et téléphonique.

Art. 4. — Le secrétaire général des postes, télégraphes et téléphones est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Paris, le 3 septembre 1941.

JEAN BERTHELOT.

Attributions des directeurs départementaux.

Le secrétaire d'Etat aux communications,

Sur la proposition du secrétaire général des postes, télégraphes et téléphones,

Vu la loi du 28 août 1941 modifiant les cadres des services extérieurs des postes, télégraphes et téléphones ;

Vu le décret du 7 octobre 1939 portant réorganisation des services extérieurs de l'administration des postes, télégraphes et téléphones et réorganisation de certains services centraux, et les décrets des 6 août 1941 et 28 août 1941 le modifiant,

Arrête :

Art. 1er. — Les directeurs départementaux sont placés sous l'autorité :

a) Du directeur régional pour toutes les questions concernant les services de la poste, des bâtiments, des transports, du personnel, de la comptabilité, des chèques postaux, des articles d'argent, des services financiers et de la caisse nationale d'épargne ;

b) De l'ingénieur en chef régional pour toutes les questions concernant les services du télégraphe, du téléphone et de la radiodiffusion.

Les attributions des directeurs départementaux sont fixées ainsi qu'il suit :

SOUS-SERVICES

A. — Attributions d'ordre général.

Direction de tous les bureaux et services du département et surveillance de l'exécution du service.

Envoi à l'ingénieur en chef régional des propositions budgétaires et des programmes concernant l'exploitation télégraphique et téléphonique et les services techniques.

Envoi au directeur régional des propositions budgétaires concernant les autres services.

Organisation des missions de contrôle et d'étude à confier aux inspecteurs et aux agents principaux de surveillance en résidence dans le département.

E. — *Service intérieur des bureaux.*

Appel à l'appréciation du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional, suivant le cas, du règlement intérieur des bureaux relevant de la compétence de ces chefs de service.

Approbation du règlement intérieur des autres bureaux.

Fixation des effectifs des assistantes-ouvreuses, des aides et des auxiliaires locales des bureaux des deux dernières classes à effectifs non spécialisés, dans la limite des emplois et des crédits accordés par le directeur régional pour l'ensemble du département.

Recrutement, dans la limite des crédits ainsi répartis par le directeur régional ou par l'ingénieur en chef régional, des auxiliaires temporaires, dans le cas d'augmentation accidentelle et momentanée du trafic dans les bureaux sédentaires, les bureaux de tri, entrepôts ou services de courriers.

Utilisation d'auxiliaires temporaires pour suppléer les facteurs receveurs dans l'exécution du service intérieur.

C. — *Comptabilité.*

Engagement et liquidation dans la limite des crédits fixés par le directeur régional des dépenses afférentes au payement du personnel.

Engagement et liquidation, dans la limite des crédits fixés par le directeur régional ou par l'ingénieur en chef régional des dépenses résultant de l'exécution du service dans le département, à l'exception des dépenses relatives aux loyers, fournitures, transports, etc., engagés par le service technique automobile régional.

Etablissement et signature par délégation du directeur régional des mandats de dépenses publiques.

Contrôle des perceptions.

Contrôle des mouvements de fonds.

Surveillance du recouvrement régulier des traitements périodiques.

Approvisionnement des bureaux en figurines postales et prématriculées.

D. — *Matériel et imprimés.*

Surveillance des réserves de matériel postal, télégraphique et téléphonique existant dans le département et tenue de la comptabilité y relative.

Approbation et exécution des demandes de matériel.

Exécution des mouvements de matériel électrique prescrits par l'ingénieur en chef régional.

Centralisation et contrôle des demandes globales d'imprimés à servir par le dépôt central aux bureaux des quatre premières classes et surveillance de l'approvisionnement de la réserve départementale.

E. — *Cours d'instruction — Bibliothèques.*

Fonctionnement des cours pour l'instruction professionnelle du personnel, sauf en ce qui concerne les cours de surnuméraires, d'aides-stagiaires et de candidats facteurs receveurs. Examens professionnels à l'issue des cours et des stages.

Organisation de bibliothèques dans les grands centres.

F. — *Réclamations, enquêtes.*

Instruction des réclamations et des enquêtes à l'exception de celles dont les règlements prévoient l'instruction par les ressorts ou par l'administration centrale.

Transmission d'office au directeur régional ou à l'ingénieur en chef régional, selon le cas, des dossiers d'enquête dont les conclusions peuvent conduire à des propositions d'augmentation d'effectifs ou de matériel ou à des modifications des règlements et des consignes d'exécution.

G. — *Assignation en justice.*

II. — *Vente de vieilles matières et d'archives périmées.*

I. — *Fixation des frais de régie des receveurs.*

PERSONNEL

A. — *Recrutement.*

Instruction des candidatures et établissement des listes de candidats aux différents emplois de début et aux emplois accessibles par voie de concours ou d'examen.

Fonctionnement des centres d'examens départementaux.

Nominations, mutations, acceptation de démissions ou de mise en disponibilité pour affaires ou maladie des catégories de personnels ci-après énumérées, lorsque ce personnel relève de la direction départementale:

Agents des lignes.
Agents manipulants masculins sédentaires.
Aides.
Assistantes receveuses.
Auxiliaires distributeurs.
Auxiliaires des transports postaux.
Chargeurs sédentaires.
Conducteurs auxiliaires.
Dames dactylographes.
Dames manipulantes (jeunes et adultes).
Facteurs des télégraphes.
Gérantes de cabine téléphonique.
Hommes de service.
Ouvriers d'Etat.
Jeunes facteurs des télégraphes.
Manutentionnaires.
Ouvrières aux travaux manuels.
Ouvrières auxiliaires aux travaux manuels.
Planeurs titulaires.
Planeurs auxiliaires.
Facteurs chefs et facteurs des postes dans le département de la Seine.
Conducteurs du cadre latéral (1) et gardiens d'entrepôt du cadre latéral (1).

Acceptation des démissions et mise en disponibilité sur demande ou d'office pour appel sous les drapeaux ou maladie du personnel relevant de la direction départementale et appartenant à toutes les catégories non énumérées ci-dessus, à l'exception des fonctionnaires.

Nomination des gérants des établissements accessoires.

Titularisation des surnuméraires en qualité de commis lorsque ce personnel relève de la direction départementale.

Présentation à l'agrément du préfet des candidats aux emplois de facteur receveur, facteur chef et facteur des postes.

Recrutement des auxiliaires, sauf lorsque ce personnel est utilisé dans un service dépendant de la direction régionale ou de l'ingénieur en chef régional.

Conservation et tenue des dossiers de personnel en ce qui concerne le personnel relevant de la direction départementale.

En ce qui concerne les départements, sièges de région, conservation et tenue des dossiers de personnel des agents affectés à l'un des services dépendant du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

B. — *Avancement.*

Relation en vue de l'avancement de classe et de grade des fonctionnaires et agents affectés à l'un des services dépendant de la direction départementale.

Etablissement des propositions d'avancement de classe différente à ce personnel et transmission à l'administration centrale des propositions relatives aux fonctionnaires et agents du service général.

Etablissement et transmission à la direction régionale des propositions d'avancement de grade des fonctionnaires et agents du service général affectés à l'un des services relevant de la direction départementale.

Attribution de l'avancement de classe aux gérantes de cabine, aides, agents des services de manipulation, de distribution, de transport des dépêches, agents des services des lignes et des installations téléphoniques et personnel ouvrier affectés à l'un des services dépendant de la direction départementale.

Notification des propositions d'avancement de classe aux agents du service général affectés à l'un des services dépendant de la direction départementale.

C. — *Discipline.*

Instruction des affaires disciplinaires et application des peines disciplinaires du premier degré en ce qui concerne le personnel relevant de la direction départementale.

Présidence des conseils de discipline restreints dont sont justiciables les peines inférieures et appelés de moins de dix-huit ans en fonctions dans le département.

D. — *Congés. — Remplacements et intérims.*

En ce qui concerne le personnel relevant de la direction départementale:

Concession des congés sans solde dont la durée n'excède pas dix jours.

Concession des congés sans solde dont la durée dépasse dix jours lorsqu'ils sont demandés par des mères de famille pour élever leur enfant jusqu'à l'âge de dix-huit mois.

Concession des congés de maladie et de maternité dans tous les bureaux du département.

Concession des congés de longue durée pour tuberculose ouverte et des congés spéciaux aux réformés titulaires d'une pension au titre de la loi du 31 mars 1919.

Délégations et mise en route des agents des brigades départementales chargés d'assurer les remplacements et intérims.

E. — *Secours.*

Instruction des requêtes relatives aux demandes de secours et attribution de secours en cas de décès en ce qui concerne le personnel relevant de la direction départementale.

(1) Catégorie du cadre latéral ayant un statut spécial

F. — *Accidents de travail ou de service.*

En ce qui concerne le personnel affecté à d'un des services ressortissant de la direction départementale :

Mesures à prendre à la suite d'accident engageant la responsabilité de l'administration ou de son personnel vis-à-vis des tiers.

Règlement des questions d'accidents du travail, sauf lorsque la responsabilité d'un tiers étant engagée, l'affaire n'a pu recevoir de solution amiable.

Personnel dans les cas d'accidents du travail ou de service :

a) Des indemnités journalières dues, en exécution de l'article 3 de la loi du 9 avril 1898, au personnel ouvrier des services techniques et au personnel auxiliaire assujetti à cette loi ;

b) Des frais médicaux, pharmaceutiques, d'hospitalisation et funéraires occasionnés par les accidents ;

c) Des rentes viagères consolidées par application de l'article 3 de la loi du 9 avril 1898.

G. — *Habillement.*

Exécution des prescriptions relatives à l'habillement, sauf en ce qui concerne les agents placés directement sous l'autorité du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

H. — *Cartes de circulation.*

Etablissement de toutes propositions concernant les fonctionnaires, agents et ouvriers, à l'exclusion du personnel placé directement sous l'autorité du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

I. — *Médailles.*

Etablissement des propositions pour la médaille d'honneur des postes, télégraphes et téléphones en faveur des agents de son département, à l'exclusion du personnel placé sous l'autorité du directeur régional ou de l'ingénieur en chef régional.

J. — *Education physique.*

Organisation et fonctionnement des cours d'éducation physique.

K. — *Pensions.*

En ce qui concerne le personnel relevant de la direction départementale :

Etablissement des listes annuelles des fonctionnaires et agents actualisables.

Instruction des demandes de pension.

Constitution des dossiers de pension (instructions n° 3145-P du 2 août 1923. — B. O. de 1923, page 676).

(Les certificats de non-débet pour les receveurs continueront à être établis par le directeur régional).

Constitution des dossiers de pension des auxiliaires distributeurs et des auxiliaires des transports postaux assujettis au régime de la C. N. R. V. fixé par le décret du 27 septembre 1939.

Constitution des dossiers relatifs à l'attribution aux auxiliaires de l'allocation viagère prévue par la loi du 18 septembre 1940.

Etablissement des mandats relatifs aux avances consenties aux fonctionnaires en instance de liquidation de pension. Paiement de ces avances. Récupération de ces avances au moment de la remise du Débet.

Réception des livrets de pension et transmission aux intéressés de ces livrets.

L. — *Affaires militaires.*

Délégation permanente du directeur régional et de l'ingénieur en chef régional auprès du préfet et des autorités militaires pour toutes les affaires militaires.

POSTE, RÉSEAUX, TÉLÉGRAPHIE

A. — *Attributions d'ordre général.*

Créations de bureaux. — Etudes tendant à la création des services, des établissements de facteur receveur, des agences postales et des services auxiliaires urbains et ruraux. Fixation de la date de la mise en activité de ces établissements, après que leur création a été autorisée par l'Administration (Inst. T. G., tome IV, art. 3017 à 3021).

Changement de bureau d'attache.

Création et organisation des bureaux temporaires.

Conventions. — Conventions postales de toute nature, sous réserve de l'avis de l'Administration quand les affaires doivent être portées devant les tribunaux (à l'exception des baux d'emplois de timbres-poste ayant déjà reçu et de déclarations trimestrielles de valeurs supérieures à la valeur réellement inscrite dans les lettres ou les colis postaux, faits qui sont dévolus d'office aux perceptes).

Colis postaux. — Envoi à l'administration, après accord avec les services locaux de la Société nationale des chemins de fer français des propositions d'ouverture au service des colis postaux des établissements de poste appelés à participer à ce trafic.

Notification des modifications ou suppressions à apporter à la liste alphabétique du tarif des colis postaux en ce qui concerne les bureaux de poste.

Contrôle de l'encaissement des remises et remboursements du transports versées par les gares et établissement des certificats de recette.

Etablissement des certificats de recette et de dépense afférents aux taxes perçues par les bureaux de poste, pour le compte de la Société nationale des chemins de fer français, au titre des taxes perçues pour l'affranchissement des colis postaux et des sommes encaissées sur les destinataires.

Contrôle de l'exécution du service par les bureaux de poste et par les courriers.

Indemnités. — Frais de changement de résidence des facteurs.

B. — *Acheminement et distribution des correspondances.*

Acheminement. — Création et suppression des dépêches de bureau sédentaire à bureau sédentaire, de bureau sédentaire à bureau ambulant et vice versa. Acheminement de ces dépêches. Contrôle et tenue à jour des indicateurs et documents de toi, à l'exception de ceux dont l'établissement ressortit aux directeurs régionaux.

Conversion et levée de boîtes aux lettres.

Concession de boîtes mobiles établies dans les gares de chemin de fer ou transportées par les courriers de la voie de terre. Création des services de transport de dépêches par la voie de terre. Adjudication et rédaction des services de transport des dépêches.

Approbation des marchés de transport de dépêches postales relatifs au département et dont le montant ne dépasse pas 50.000 fr., ainsi que des traités comportant le paiement de subventions annuelles dont le montant total pour la durée du contrat ne dépasse pas 20.000 francs.

Approbation des avenants portant revision des marchés visés à l'alinéa ci-dessus, lorsque cette revision résulte de l'application automatique des formules insérées dans les cahiers des charges.

Contrôle et poursuites des marchés de transport des dépêches.

Approbation des marchés provisoires dépassant 3.000 fr.

Approbation des conventions avec les compagnies de chemin de fer d'intérêt local et les services routiers concédés dans les mêmes limites que pour les marchés de transport de dépêches.

Etablissement et entretien des directions des services ambulants de Paris des relèves aux prestations d'ordre privé fournies par la Société nationale des chemins de fer français.

Distribution. — Organisation de la distribution urbaine et rurale dans la limite des ressources impartes au département.

C. — *Bâtiments, locaux et mobilier.*

Location des immeubles destinés aux bureaux ou services assignés ci-après, jusqu'à un loyer maximum de 20.000 fr., et dans la limite maximum des neuf années prévue au règlement de comptabilité du 31 octobre 1936 :

Recettes des 2e, 4e, 3e et 4e classes.

Services administratifs et techniques départementaux (1).

Etablissements de facteur-receveur.

Entrepôts et garages.

Toutefois, l'approbation de l'administration est nécessaire si le bail comporte une clause de rachat.

En outre, en ce qui concerne les baux supérieurs à 20.000 fr., ou si le contrat doit entraîner, à la charge du budget annexe ou du propriétaire, des dépenses d'appropriation ou d'aménagement supérieures à 10.000 francs, la location des immeubles ci-dessus désignés est de la compétence du directeur régional.

Entretien des immeubles domaniaux ou en location abritant les bureaux ou services ci-dessus désignés, lorsque le montant de la dépense ne dépasse pas 10.000 fr.

Rachat du mobilier des bureaux.

Entretien et renouvellement du mobilier lorsque la dépense ne dépasse pas 2.500 fr.

Chauffage, éclairage et lessivage d'une ou plusieurs salles.

Etablissement des dossiers de location et travaux concernant les bureaux désignés au premier alinéa et transmission au directeur régional, lorsque l'approbation ou l'avis de ce chef de service ou de l'administration sont prévus par les textes en vigueur.

D. — *Transports, service automobile.*

Utilisation des véhicules.

Contrôle de l'entretien journalier et de l'entretien hebdomadaire.

Visites des garages.

CAISSE NATIONALE D'ÉPARGNE

Succursale et centre de contrôle fonctionnant au chef-lieu du département.

Sous l'autorité du directeur régional :

Organisation et surveillance des services.

Questions de personnel et de matériel.

Recherche des locaux et constitution des dossiers de propositions à soumettre au directeur régional, état des lieux, réparations.

(1) Lorsque cet immeuble doit abriter également une recette hors classe, de 1re ou de 2e classe, la compétence passe au directeur régional.

Etablissement de l'état de prévision des menues dépenses relatives à l'entretien du mobilier et du matériel.

Etablissement du rapport annuel sur la marche des services.

Comptes postaux.

Vue des demandes d'ouverture de comptes courant postal formulées par les receveurs et les facteurs-receveurs. Visa du ministre et du contrôleur de l'exploitation de ces comptes.

Enquêtes relatives aux demandes d'ouverture de compte courant postal formulées pour être soumises, à la décision, par les receveurs et les facteurs-receveurs.

Avis par le bureau de chèque intéressé du solde du compte courant postal de tout receveur ou facteur-receveur cessant de fonctionner; transmission audit bureau des cartes spécimens de signature n°s 25 et 25 bis et de la demande d'ouverture de compte courant postal consentant tout receveur ou facteur-receveur entrant en fonctions; notifications au même bureau de la désignation du nouveau fondé de pouvoir habilité à gérer le compte courant postal d'un receveur et d'un facteur-receveur.

Régularisation des taxes perçues au débit des comptes courants postaux ouverts aux receveurs et facteurs-receveurs.

Avis sur les demandes adressées à l'autorité militaire par les corps de troupe, en vue d'encaisser, au guichet d'une succursale de la Banque de France, le montant des mandats-cartes représentant le solde créditeur corps de troupe.

Examen des demandes de prélèvements d'office sur les comptes courants postaux des taxes et surtaxes des télégrammes de presse. Fixation et revision des dépôts de presse. Fixation et revision des dépôts de garantie concernant les télégrammes. Solution des difficultés éventuelles de perception des taxes.

Services d'argent.

Sous l'autorité du directeur régional:

Organisation et surveillance du centre de contrôle d'articles d'argent.

Tenue des registres n°s 1477 et 1478 de dépouillement des recettes et des dépenses des articles d'argent. Etablissement des certificats de recettes et de dépenses et des relevés spéciaux du service des articles d'argent français et internationaux et du service des remboursements.

Centralisation des demandes de formules de mandats-poste.

Centralisation des demandes de carnets n°s 1413 et 1413 bis.

Surveillance de l'exécution des prescriptions relatives au contrôle des changes.

Faculté d'autoriser:

1° Certaines agences postales à participer à l'émission et au payement des mandats télégraphiques ne dépassant pas 3.000 fr.;

2° Certaines recettes auxiliaires à participer aux mêmes opérations jusqu'à concurrence de 3.000 fr. (arrêté du 7 décembre 1928).

Faculté d'autoriser certaines recettes auxiliaires à participer à l'émission des mandats-poste internationaux dans les conditions prévues pour les établissements de facteur-receveur.

Services financiers.

Fixation du contingent mensuel des placements de bons de la défense nationale et valeurs assimilées accordés à chaque bureau.

Vérification et envoi à la trésorerie générale des états de remises par bons de la défense nationale et valeurs assimilées.

Exploitation télégraphique et téléphonique.

A. — *Acheminement du trafic téléphonique et de la correspondance télégraphique.*

Indication des voies à emprunter pour l'établissement des communications téléphoniques départementales et l'acheminement du trafic télégraphique départemental.

Contrôle de l'acheminement du trafic téléphonique et de la correspondance télégraphique et modification des acheminements dans la limite des pouvoirs faits par l'administration ou pour parer à des stipulations spéciales.

B. — *Concession des lignes d'intérêt privé.*

Concession des lignes télégraphiques et téléphoniques d'intérêt privé dans les limites fixées par l'administration.

C. — *Distribution télégraphique.*

Organisation et contrôle du service de la distribution télégraphique.

D. — *Service intérieur des bureaux.*

Fonctionnement du service de nuit.

Prolongation des heures d'ouverture des bureaux sans modification d'effectifs.

Approbation des règlements intérieurs des bureaux à l'exception des bureaux centres de transit et de distribution et des bureaux centraux télégraphiques et transmission pour approbation à l'ingénieur en chef régional des règlements intérieurs des bureaux centres de transit et centres de distribution, et des bureaux centraux télégraphiques.

Mise en relation directe de deux abonnés d'un même réseau.

Mise en relation directe par un circuit départemental de deux postes d'abonnés appartenant à deux réseaux différents ou d'un abonné avec un bureau à service plus étendu.

Concession gratuite de communications diverses aux abonnés du département pour assurer le service public pendant les heures de fermeture des bureaux.

E. — *Contrôle du trafic.*

Contrôle des taxes.

Contrôle du rendement dans les bureaux téléphoniques et télégraphiques et transmission à l'ingénieur en chef régional de tous renseignements utiles à ce dernier pour contrôler les rendements dans les bureaux centres de transit et centres de distribution et dans les bureaux centraux télégraphiques.

Répartition des circuits dans les multiplexages des bureaux non centres de transit ou de distribution et transmission à l'ingénieur en chef régional des propositions de répartition pour les bureaux centres de transit ou de distribution.

Participation suivant instructions de l'ingénieur en chef régional à l'étude des charges de base des épreuves, compte tenu des communications à établir et de la nature des installations.

Surveillance des délais de réponse des opératrices et des délais d'établissement des communications.

Surveillance des délais de transmission et de distribution des télégrammes.

F. — *Création des bureaux télégraphiques.*

Création et gestion des bureaux télégraphiques municipaux.

Ouverture au service de la télégraphie privée des bureaux télégraphiques des gares, arsenaux, ateliers, magasins, aérodromes et postes militaires.

Conversion des bureaux temporaires périodiques.

G. — *Extension du réseau et des installations.*

Etablissement des programmes d'extension des réseaux et des installations télégraphiques et téléphoniques et transmission de ces programmes à l'ingénieur en chef régional.

Mise et tenue à jour de la carte schématique du réseau téléphonique du département.

Envoi à l'ingénieur en chef régional des fiches nécessaires la mise en service des circuits ou des réseaux.

H. — *Statistiques.*

Envoi à l'ingénieur en chef régional des statistiques du trafic ainsi que des P. V. 1202-06 et 1202/31 concernant les contrôles du rendement des circuits interdépartementaux du département.

Vérification et envoi à l'ingénieur en chef régional des statistiques des états C et C. 1 trimestriels accompagnés, le cas échéant, de ses avis et observations.

I. — *Contraventions.*

Contraventions en monopole de l'Etat en matière télégraphique et téléphonique lorsqu'un règlement à l'amiable est possible.

J. — *Abonnements et annuaire.*

Service des abonnements dans les conditions prévues aux titres II et III, fascicule II de l'instruction 500-74 et à l'ordre de service du 31 janvier 1929 (bulletin de 1929, p. 177).

Tenue des formules 1202-1 du département.

Vérification des bordereaux 1202-07.

Contrôle des dépôts de garantie, du recouvrement des taxes et de la situation du compte des abonnés.

Tenue à jour de la liste officielle des abonnés du département, transmission directe de cette liste et de ses épreuves corrigées à l'Imprimerie nationale.

Services techniques.

A. — *Constructions et entretien.*

Préparation et exécution après approbation de tous travaux concernant les lignes aériennes.

Préparation et exécution après approbation de tous travaux concernant les lignes souterraines, à l'exception de ceux qui seraient effectués sous l'autorité directe de l'ingénieur en chef régional.

Installation et entretien des postes téléphoniques d'abonnés.

Transmission à l'ingénieur en chef régional de tous documents permettant le tenue à jour des dossiers des travaux souterrains et sous-marins.

Exécution, sous réserve d'instructions spéciales de l'ingénieur en chef régional, des travaux neufs et d'entretien concernant les autocommutateurs, les autocommuta-

leurs ramaux, les installations nouvelles et les installations spéciales.

Attribution de primes pour économies des agrégats de démolages créés aux lignes en cas de sinistre administratif.

B. — *Contrôle des lignes d'énergie.*

Entretien et contrôle du service en ce qui concerne les lignes d'énergie à haute tension.

C. — *Essais et mesures.*

Exécution et contrôle du service des essais et mesures et de la valeur des étalonnages.

Essais d'audition.

D. — *Comptabilité.*

Centralisation et dépouillement des feuilles de carnet et d'attachements.

Liquidation des sommes dues au personnel d'autre technique.

Règlement périodique des devis à l'aide de documents établis et visés par les inspecteurs techniques.

Tenue de la comptabilité matière élémentaire.

Art. 2. — Le secrétaire général des postes, télégraphes et téléphones est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Paris, le 2 septembre 1941.

PIERRE LAVAL.

Traitement de stage

Par arrêté en date du 9 septembre 1941, les inspecteurs élèves des ponts et chaussées dont les noms suivent, mobilisés pendant la guerre, ont été nommés à titre provisoire, à dater du 25 octobre 1941, inspecteurs ordinaires de 3e classe des ponts et chaussées, savoir :

Cadre métropolitain.

MM. Puglia (André-Pierre-Xavier).
Clair (Paul-Jean).
Duhamel (Pierre).
Tyssié (Charles-Gabriel).
Olibéo (Albert-Jean).
Thiard (Jean-Claude).
Ranal (Michel-Marie-Maxime-Alfred).
Bernard (Charles-Jean-Baptiste).
Buisson (André-Charles-Victor).
Gendel (Jean-Victor-Camille).
Rebuffat (Léon).

Cadre colonial.

MM. Michel (Jacques-Henri-Raymond).
Plenin (Jacques-Georges-Raymond).
Jouneau (René-Léon).

Inspection des transports.

Aux termes d'un arrêté du 12 septembre 1941, M. Blondel, inspecteur des transports de 3e classe au service de la coordination à Lyon, passera, en la même qualité, à dater du 1er octobre 1941, au service de la coordination du département de la Seine à la résidence de Nevers.

Services extérieurs des postes, télégraphes et téléphones.

Par arrêté en date du 18 septembre 1941 :

Ont été rapportées les dispositions de l'arrêté du 2 septembre 1941, en ce qui concerne :

A) La mutation à Perpignan de M. Bonin, receveur de 3e classe à Pamiers;

B) La permutation en qualité de receveur de 3e classe à Chamonix-Mont-Blanc, de M. Grégoire, receveur de 3e classe à Bonneville;

2° A été nommé receveur de 3e classe à Paris-125, M. Froment, inspecteur hors-cadre à Paris, direction régionale;

3° A été confié à Fontainebleau, M. Bernapel, receveur de 3e classe à Calais-principal;

4° Ont été promus receveurs de 3e classe les receveurs de 3e classe désignés ci-après :

A Châteauneuf-Perrenon, M. Grégoire, de Bonneuil.
A Aix-les-Bains, M. Bonnardin, de Nîmes.
A Thonon-les-Bains, M. Pothier, de Rouen.

SECRÉTARIAT D'ÉTAT AUX COLONIES

N° 4008. — **Décret du 17 septembre 1941 étendant aux sociétés de production d'électricité le bénéfice des dispositions du décret du 18 mai 1939 autorisant le gouverneur général de l'Indochine à consentir des avances remboursables aux sociétés et entreprises de transports publics pour leur permettre d'utiliser des carburants d'origine exclusivement locale.**

Nous, Maréchal de France, chef de l'Etat français,

Vu les décrets du 20 octobre 1911 sur l'organisation administrative et financière de l'Indochine;

Vu le décret du 30 décembre 1912 sur le régime financier des colonies, notamment en son article 261, modifié par le décret du 30 octobre 1924;

Vu le décret du 18 mai 1939 autorisant le gouverneur général à consentir des avances remboursables aux sociétés et entreprises de transports publics pour leur permettre d'utiliser sur leurs véhicules des carburants d'origine exclusivement locale;

Sur le rapport du ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances et du secrétaire d'Etat aux colonies,

Décrétons :

Art. 1er. — Dans les conditions et dans la limite de 400.000 piastres prévue au décret du 18 mai 1939 susvisé, le gouverneur général de l'Indochine est habilité à consentir des avances remboursables aux sociétés de production d'électricité. Ces avances sont exclusivement destinées à permettre à ces sociétés de substituer des installations employant des combustibles ou carburants d'origine exclusivement locale aux moteurs consommant des combustibles ou carburants importés.

Art. 2. — Le ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances et le secrétaire d'Etat aux colonies sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de l'Etat français et au *Journal officiel* de l'Indochine et inséré au *Bulletin officiel* du secrétariat d'Etat aux colonies.

Fait à Vichy, le 17 septembre 1941.

PH. PÉTAIN.

Par le Maréchal de France, chef de l'Etat français :

Le ministre secrétaire d'Etat à l'économie nationale et aux finances,
YVES BOUTHILLIER.

Le secrétaire d'Etat aux colonies,
C. PLATON.

Ecole française d'Extrême-Orient.

Par arrêté du secrétaire d'Etat aux colonies en date du 11 août 1941, ont été promus dans le personnel européen de l'Ecole française d'Extrême-Orient :

a) Pour compter du 1er janvier 1941 au point de vue de l'ancienneté :

A l'emploi de membre permanent, directeur d'classe à 18.200 fr., avec trois ans, M. Mus (Paul), membre permanent hors classe après trois ans;

b) Pour compter du 1er janvier 1941 au point de vue de l'ancienneté et de la solde :

A l'emploi de membres permanents de 3e classe à 25.000 fr., MM. Dupont (Pierre), Rozaire (Louis), Lévy (Paul), membres permanents de 3e classe à 21.420 fr.

Les intéressés conserveront respectivement, après leur promotion, les rappels pour services militaires suivants :

MM. Mus, 11 mois 20 jours.
Dupont, 11 mois 17 jours.
Rozaire, 4 ans 5 mois 21 jours.
Lévy, 7 mois 6 jours.

Personnel colonial.

Par arrêté du secrétaire d'Etat aux colonies en date du 17 septembre 1941, les rappels d'ancienneté pour services militaires (indigènes exceptés) ont été conservés, dans leur emploi actuel, aux administrateurs adjoints de 3e classe des services civils de l'Indochine, dont les noms suivent :

MM. Bicail (Jean-Louis), 11 mois 3 jours.
Lefèvre (Lucien-Pierre-Etienne), 11 mois 8 jours.
Pérenné (Henri-Michel), 11 mois 15 jours.
Le Treut (Yves-Jules-Marie), 9 mois 5 jours.

Par arrêté du secrétaire d'Etat aux colonies en date du 17 septembre 1941, un rappel d'ancienneté de 5 ans 2 mois 9 jours a été accordé, dans son grade d'administrateur adjoint de 3e classe des services civils de l'Indochine, à M. Clément (Jean-Pierre-Marie-Emmanuel), pour lui tenir compte du temps de service qu'il a accompli dans les douanes et régies de l'Indochine.

AVIS & COMMUNICATIONS

Ministère de l'Intérieur.

Avis de concours au gouvernorat général de l'Algérie.

Un concours pour le recrutement de huit emplois de rédacteurs stagiaires du l'administration départementale en Algérie sera ouvert le lundi 20 novembre 1941 à Alger, Oran, Constantine, Tunis, Rabat, Marseille, Lyon, Toulouse et Ajaccio.

Les candidats d'admission devront parvenir au gouvernement général de l'Algérie (cabinet du secrétaire général du gouvernement), le 20 octobre 1941 au plus tard, sous peine de forclusion.

Pour tous renseignements, notamment en ce qui concerne le nouveau programme des épreuves, s'adresser au gouvernement général de l'Algérie (cabinet du secrétaire général du gouvernement), aux préfectures de la zone libre et de l'Algérie, aux résidences générales de France à Rabat et à Tunis, et aux recteurs d'académie dont le chef-lieu est en zone libre.

Ministère de l'économie nationale et des finances.

Décision de la commission de contrôle des banques.

La commission de contrôle instituée en vertu des dispositions de l'article 31, 2°, du décret du 13 juin 1941, et après avis du comité d'organisation, a, dans sa séance du 28 août 1941, fixé pour la durée de la période transitoire prévue audit article le montant minimum du capital des banques.

En conséquence, les établissements exerçant leur activité professionnelle au jour de la mise en vigueur du décret précité, à leur choix, justifier du capital suivant :

1° *Sociétés par actions.*

a) « Possédant un ou plusieurs sièges d'exploitation permanents dans le département de la Seine, que leur activité s'étende ou non hors de ce département » :

Capital minimum, 2 millions de francs.

b) « Ne possédant aucun siège d'exploitation permanent dans le département de la Seine » :

Capital minimum, 1 million de francs.

2° *Autres établissements.*

a) « Exerçant leur activité professionnelle depuis moins de trente ans au jour de la mise en vigueur du décret ainsi que soit leur ayon territorial d'activité) » :

Capital minimum : 500.000 fr.

b) « Exerçant leur activité professionnelle, comme banque, depuis au moins trente ans au jour de la mise en vigueur du décret ainsi que soit leur rayon territorial d'activité) » :

Capital minimum : 100.000 fr.

La commission de contrôle décide en outre :

1° Les réserves disponibles pourront être ajoutées au capital pour la détermination du capital minimum dont les banques doivent justifier ;

2° Le comité d'organisation appréciera, dans chaque cas particulier, le montant des réserves disponibles pouvant être comptés dans le chiffre de capital minimum ;

3° Les réserves disponibles ainsi retenues devront être portées à un compte spécial dont le solde figurera distinctement aux situations et aux bilans communiqués à la commission de contrôle et publiés ou mis à la disposition de la clientèle, conformément à l'article 19 du décret.

Ministère de la guerre.

Communiqué officiel n° 67 de la direction du service des prisonniers de guerre en date du 6 septembre 1941 (sauvegarde des intérêts des prisonniers de guerre possédant des biens à l'étranger).

Ce communiqué annule et remplace le communiqué officiel n° 46 de la direction du service des prisonniers de guerre en date du 25 août 1941.

Le décret du 1er octobre 1939 fait une obligation aux ressortissants français de déclarer les biens qu'ils possèdent en certains pays étrangers.

La direction du service des prisonniers de guerre rappelle à l'intention des familles de prisonniers de guerre intéressés les dispositions de ce décret :

1° Tout ressortissant français est tenu de faire à l'office des biens et intérêts privés la déclaration des biens, droits et intérêts qu'il possède dans les pays étrangers qui sont en état de guerre avec la France ou qui sont occupés par une puissance actuellement en guerre avec la France et même si les hostilités ont cessé ;

2° La déclaration des biens appartenant à un prisonnier de guerre, si elle n'a pas été souscrite avant que le prisonnier fût fait prisonnier, peut être effectuée dès maintenant par sa femme ou ses proches parents. Elle pourra être certifiée sur comptables lorsque l'intéressé aura libéré ;

3° En cas d'impossibilité pour les personnes ci-dessus visées de souscrire la déclaration, celle-ci pourra être passée par le propriétaire lorsque il aura été libéré ;

4° La jouissance de la propriété des biens, droits et intérêts déclarés n'est pas exigée au moment de la déclaration, mais la valeur de ceux-ci doit être indiquée, au moins d'une façon approximative ;

5° La restitution des biens ou l'indemnisation du préjudice subi à la suite de la dépossession des propriétaires dans les pays considérés ne sont pour le moment prévues par aucun traité réglementaire ou conventionnel ;

6° Aucune déclaration n'est requise pour les biens qui se trouvent dans des pays étrangers qui ne sont pas en état de guerre avec la France ou qui ne sont pas occupés par une puissance actuellement en guerre avec la France ;

7° L'adresse de l'office des biens et intérêts privés est :

En zone libre : 25, rue Antoine-Gadaud, à Périgueux (Dordogne).

En zone occupée : 56, avenue de Matignon, à Paris (8e).

Ce communiqué doit être lu, dans toutes les mairies, à la disposition du public.

Communiqué officiel n° 68 de la direction du service des prisonniers de guerre en date du 16 septembre 1941 (envois de photographies aux prisonniers de guerre).

Les familles des prisonniers de guerre sont informées que les autorités allemandes interdisent dorénavant l'envoi des photographies de personnes ne comportant aucune communications particulières, dans les lettres, pneumatiques, ou colis postaux expédiés aux prisonniers de guerre français.

Ce communiqué doit être lu, dans toutes les mairies, à la disposition du public.

Secrétariat d'Etat à l'éducation nationale et à la jeunesse.

Avis relatif au certificat d'aptitude à l'exercice de la profession d'orthoptiste.

La date d'inscription pour la 2e session des épreuves du certificat d'aptitude à l'exercice de la profession d'orthoptiste prévu par la loi du 31 décembre 1940 (*Journal officiel* du 26 janvier 1941) et l'arrêté du 17 février 1941 (*Journal officiel* du 5 avril 1941) sera close le 15 octobre 1941.

Les candidats devront avant cette date s'inscrire au siège du conseil régional de l'ordre des orthoptistes et verser le montant du droit d'examen, soit trois cents francs, à la caisse du receveur des droits universitaires de la région ou, à défaut, dans un bureau de poste au compte chèque postal du receveur des droits universitaires.

Avis de mise en concours d'emploi
(Conservatoire national des arts et métiers).

En vue de pourvoir à la vacance de l'emploi de bibliothécaire au Conservatoire national des arts et métiers, les candidats sont invités à adresser leur demande accompagnée du relevé de leurs titres au directeur du Conservatoire national des arts et métiers, 292, rue Saint-Martin, à Paris, dans le délai d'un mois à compter de la présente insertion.

Les demandes des candidats présentés en zone libre seront transmises à cet établissement par l'intermédiaire du secrétariat d'Etat à l'éducation nationale (direction du travail des jeunes et de l'enseignement technique), hôtel Plaza, à Vichy (Allier).

Secrétariat d'Etat à la production industrielle.

Décision R. 5 du 17 septembre 1941, interdictions d'emploi des métaux non ferreux dans la construction des machines et des installations industrielles.

Le répartiteur chef de la section des métaux non ferreux de l'office central de répartition des produits industriels,

Vu la loi du 10 septembre 1940 portant organisation de la répartition des produits industriels, modifiée et complétée par les lois des 9 mars et 28 juillet 1941 ;

Vu les articles 4 et 7 octobre et 17 octobre 1940 portant création d'une section des métaux non ferreux de l'office central de répartition des produits industriels, et nommant le répartiteur chef de cette section,

Décide :

Article 1er.

Domaine d'application.

Les dispositions de la présente décision s'appliquent :

A la fabrication des machines, dans le sens le plus général du terme et notamment aux machines motrices, aux machines-outils, aux machines-outils, aux machines de bureau, aux installations de sécurité des chemins de fer.

A la construction des véhicules routiers et ferroviaires, des bateaux, des aéronefs.

A la construction des instruments de mesure.

A la construction des appareils et installations de l'industrie chimique et de l'industrie des produits alimentaires.

Aux installations, appareils et accessoires destinés à la production et au traitement industriel des matières premières, et intéressant aux fours et foyers industriels, aux installations de tendage, aux machines à sonder et à découper.

Aux machines et installations destinées à un usage économique ou technique similaire.

Article 2.

Lorsque l'usage d'un métal est interdit pour la fabrication d'un objet, il est interdit également pour réparer ou remplacer cet objet, sauf si l'on utilise exclusivement dans ces opérations les pièces métalliques provenant de l'objet à réparer.

L'interdiction s'applique également à l'emploi du métal pour la fabrication des pièces brutes et des pièces détachées qui ne peuvent recevoir d'autre destination que celle d'un objet interdit.

Les interdictions s'appliquent sans considération du tonnage à mettre en œuvre et, même, dans la limite des quantités prévues à l'article 6 de l'arrêté du 7 octobre 1940.

Article 3.

A dater de la mise en vigueur des présentes dispositions, il est interdit de passer, d'accepter et d'exécuter des commandes d'objets interdits, à la seule exception des commandes ayant reçu un commencement d'exécution avant la date d'insertion de la présente décision au *Journal officiel*.

Article 4.

En cas de nécessité justifiée par des conditions particulières, des demandes de dérogations aux dispositions ci-dessous pourront être présentées au répartiteur par les comités d'organisation.

Article 5.

Les interdictions d'emploi sont valables indépendamment de toute autre prescription concernant la réglementation des métaux. Une licence de transfert ou une licence d'usage portant sur un métal, n'autorise pas une dérogation à l'interdiction d'emploi de ce métal. Inversement, une autorisation exceptionnelle d'emploi d'un métal ne constitue pas une licence de transfert ou une licence d'usage. Les différentes licences et autorisations doivent toujours être demandées séparément.

Article 6

Entrée en vigueur.

Les dispositions de la présente décision entreront en vigueur le 1er octobre 1941. Toutefois cette date d'entrée en vigueur est reportée :

Au 1er novembre 1941 pour les dispositions des paragraphes suivants :

Article 3, A, I, 6 et 20.
Article 3, A, II 5, 10, 16 et 22.
Article 3, J 1.
Article 10, A, I, 1.
Article 12.
Article 14, 8, II, 1 à 5.
Article 14, K, III, 1 et 2.
Article 15, B, I, 1.
Article 15 en entier.
Article 16, B, C, D et E.

Et au 1er janvier 1942 pour les dispositions des paragraphes suivants :

Article 12.
Article 14, B, V, 1 et 2.

Article 7.

Sanctions.

En cas d'infraction aux dispositions de la présente décision, les contrevenants sont passibles des sanctions prévues par l'article 8 de la loi du 16 septembre 1940 et par les lois des 9 mars 1941 et 18 juillet 1941.

Article 8.

Interdictions d'emploi du cuivre, du nickel, du cobalt et de leurs alliages.

SOMMAIRE

A. — Machines, véhicules, instruments de mesure, appareillage, installations industrielles de production et de traitement.
I. — Eléments de machines et pièces de construction.
II. — Tuyauterie et robinetterie.
B. — Machines motrices.
C. — Machines réceptrices.
I. — Pompes.
II. — Dispositifs de nettoyage.
III. — Machines à emballer.
IV. — Broyeurs, mélangeurs et malaxeurs.
V. — Manutention, bâtiment et travaux publics.
VI. — Installations de chauffage, d'aération et de climatisation.
VII. — Installations frigorifiques.
D. — Véhicules.
I. — Véhicules routiers et ferroviaires.
E. — Instruments de mesure.
F. — Métallurgie et céramique.
I. — Fours et foyers industriels.
II. — Fonderie.
III. — Produits additionnels de fusion.
IV. — Fabrication et travail du verre.
G. — Industrie chimique.
I. — Production et traitement de la cellulose.
II. — Purification et affinage des textiles, fils et tissus.
III. — Production et traitement des carbonates.
IV. — Production et raffinage des acides gras.
V. — Production et traitement des matières plastiques.
VI. — Production et traitement du caoutchouc.
H. — Production et traitement des denrées alimentaires.
J. — Imprimerie.
K. — Stockage.

Il est interdit d'employer le cuivre, le nickel, le cobalt et leurs alliages, pour toutes leurs formes et à tous leurs degrés de transformation, même sous forme de revêtements, de placages ou de couches de protection, pour les machines, installations et appareils ci-après et pour leurs parties constitutives.

A. — MACHINES, VÉHICULES, INSTRUMENTS DE MESURE, APPAREILLAGE, INSTALLATIONS INDUSTRIELLES DE PRODUCTION ET DE TRAITEMENT

A. — *Eléments de machines et pièces de construction.*

1 Capteurs de protection.
2 Axes, arbres, tourillons.
3 Eléments de roulements et de manœuvre.
4 Pièces de fixation, vis, écrous, contre-écrous, rondelles, goupilles, rivets, pattes, clavettes, boulons, rivets.
5 Dispositifs de fixation.
6 Réservoirs et récipients destinés à contenir, conserver ou transporter des solides, des liquides ou des gaz, organes de remplissage et de vidange de ces récipients et réservoirs.

Par exception sont autorisés, si d'autres dispositions de la présente décision n'interdisent pas expressément l'emploi du cuivre et de ses alliages pour les récipients et leurs organes de remplissage et de vidange :

a) Les objets électrolytiques de cuivre ou alliages de cuivre ;

b) Les revêtements de cuivre ou alliage de cuivre n'excédant pas 10 p. 100 de l'épaisseur totale de la paroi, si cette dernière a moins de 5 mm. d'épaisseur, le revêtement pouvant atteindre 9 mm. 5.

Ces exceptions ne s'appliquent pas aux récipients ou à leurs organes de remplissage et de vidange destinés à contenir, à conserver ou à transporter l'eau, l'huile, la graisse, les hydrocarbures, les liquides caloporteurs, les combustibles et carburants, les liquides à refroidir les outils, les liquides de transmission des pressions, les gaz, les vapeurs, les matières grasses et pulvérulentes.

7 Garnitures.
8 Garnitures de frein et d'embrayage.
9 Lettres, chiffres, signes.
10 Amortisseurs.
11 Jeux d'articulation.

Pour les câbles et clapets de la rubrique, voir article 6 A II b 24.

12 Manomètres et enregistreurs.
13 Manomètres.
14 Balais.
15 Poignées et mains courantes.
16 Appareils et installations de chauffage.

Pour le chauffage des appartements et des cuisines, voir article 6 C VI 1.

17 Transmissions à chaîne.
18 Radiateurs et installations de refroidissement.

Pour les condenseurs de machines à vapeur, voir article 6 B 2.

Pour les radiateurs de moteurs à combustion, voir article 6 B 3.

Pour les appareils à refroidir les aliments et les cuisines, voir article 6 C VI 1.

Pour les frigidaires, voir article 6 C VII 1.

19 Accouplements et transmissions.
20 Paliers lisses et paliers à roulement, transversaux (paliers portants) ou longitudinaux (paliers à butement), flasques d'accouplement, coussinets, plaques d'assise, plaques intermédiaires, semelles, chapeaux de paliers.

Exception a :

Paliers lisses d'instruments de mesure.

Exception b, s'appliquant aux constructions nouvelles et aux différentes exemptions de machines, véhicules et appareils :

Coussinets et couches d'usure des coussinets dont le corps est en acier ou en fonte, répondant aux conditions suivantes :

Ils ne comportent pas de régule.

Ils sont destinés à des ensembles actionnés mécaniquement.

Ils ne contiennent pas de nickel, de chrome ou de cobalt.

Ils ne contiennent pas plus de 88 p. 100 de cuivre et 6,5 p. 100 d'étain (la teneur en cuivre peut être augmentée de 2 p. 100 pour chaque diminution de 1 p. 100 de la teneur en étain).

Ils ne dépassent pas, après usinage, les épaisseurs suivantes :

Pour les alliages métallifères de cuivre contenant de l'étain : 2 mm.

Pour les alliages métallifères de cuivre exempts d'étain et pour les alliages de cuivre de fonderie :

4 mm. pour les arbres de diamètre inférieur à 50 mm.

5 mm. pour les arbres de diamètre compris entre 50 et 120 mm.

6 mm. pour les arbres de diamètre supérieur à 120 mm.

L'exception a ne s'applique pas à la mise en état des coussinets conformes aux termes de l'exception b.

L'épaisseur des coussinets ou de leurs couches d'usure est déterminée dans ce cas par l'exception b.

Exception *d* :

Couches intermédiaires des coussinets en trois métaux, situées entre le corps de coussinet en acier ou en fonte et l'antifriction, et répondant aux conditions suivantes :

Les coussinets sont destinés aux véhicules et à leurs moteurs dans lesquels la couche intermédiaire de sécurité est nécessaire.

La couche intermédiaire ne contient pas de nickel, de chrome ou de cobalt.

Elle ne contient pas plus de 80 p. 100 de cuivre et 6,5 p. 100 d'étain (la teneur en cuivre peut être augmentée de 2 p. 100 pour chaque diminution de 1 p. 100 de la teneur en étain).

Elle ne dépasse pas, après usinage, les épaisseurs suivantes :

1 mm. pour les arbres de diamètre inférieur à 150 mm.

1 mm. 5 pour les arbres de diamètre supérieur à 150 mm.

21 Rotules.
22 Filtres à air.
23 Transmissions par courroies et par câbles.
24 Silencieux.
25 Plaques indicatrices.
26 Butée à graisse et dispositifs de graissage.
27 Galets de guidage pour câbles et transmissions flexibles.
28 Dispositifs de protection.
29 Flotteurs.
30 Rotules graduées et cadrans.
31 Pieds et supports.
32 Manchonnets.
33 Presse-étoupe.

Pour les presse-étoupe servant de coussinets, voir n° 20, exception *c*.

Pour les presse-étoupe de robinetterie, voir article 6, II b, 27.

34 Marches d'escalier.
35 Clavettes et rainures.
36 Plaques de visite, de service et de graissage.

27 Thermomètre.
28 Echangeurs de température différa à l'article 17, n° 1.
29 Bacs à dégraissage et engrenages de huile minérale, pompes à huile, pompes manuelles, pompes hydrauliques, canalisations flexibles et hydrauliques, en tous fin, orthodoxes.
30 Aiguilles et indicateurs.
31 Dispositifs d'accouplage et d'accouplage.

II. — Appareils et robinetterie.

a) Tuyauterie :

1 Tuyaux rigides et tuyaux souples avec leurs pièces et raccords, pour :
a) L'eau ;
b) Les huiles, graisses, lubrifiants, liquides hydrauliques ;
c) Les combustibles et carburants ;
d) Les liquides de refroidissement des moteurs ;
e) Les liquides de transmission des pressions ;
f) Les autres liquides à température inférieure à 60° ;
g) Les gaz et vapeurs ;
h) Les matières grasses ou pulvérulentes.
2 Raccords.

b) Robinetterie :

3 Robinets et accessoires pour conduites d'eau et de gaz et robinetterie sanitaire, non mentionnés dans les normes d'adaptation DIN 3500 U et DIN 3500 U (éd. art. 16), ou à d'autres articles de la présente décision.
4 Robinetterie des installations servant à préparer les aliments et les boissons, à l'exception des revêtements et couches de protections.
5 Robinets et accessoires des installations d'irrigation, de distribution d'eau, d'arrosage et analogues.
6 Robinetterie des installations d'air comprimé :
a) Corps de robinets et vannes simples ou multiples ;
b) Raccords de 13 mm. ou plus entre unions ;
c) Tous robinets et garnes accessoires non mentionnés sous a) et b).
Exception : l'emploi du laiton à 67 p. 100 maximum de cuivre est autorisé pour les diamètres nominaux inférieurs ou égaux à 13 mm.
7 Robinetterie du chauffage central :
a) Corps de robinets à pistes ;
b) Robinets et vannes de réglage ;
Exception : l'emploi du laiton à 67 p. 100 maximum de cuivre est autorisé pour les diamètres nominaux inférieurs ou égaux à 32 mm.
c) Robinets et vannes à air, robinets de thermomètre ;
Exception : l'emploi du laiton à 67 p. 100 maximum de cuivre est autorisé pour les diamètres nominaux inférieurs ou égaux à 15 mm.
d) Vannes à manchon, tassades ;
Exception : dans le cas de pressions de service ne dépassant pas 10 atmosphères, l'emploi du laiton à 67 p. 100 maximum de cuivre est autorisé pour la fabrication de vannes à manchons ne dépassant pas les poids suivants, avec tolérance de 5 p. 100 en plus :

Diamètre nominal en millimètres et poids correspondant.							
mm. :	80	65	50	25	32	40	50
kg. :	6,400	3,150	2,250	1,750	1,650	1,300	2,250

e) Pointeaux régulateurs ;
Exception : l'emploi du laiton à 67 p. 100 maximum de cuivre est autorisé pour les diamètres nominaux différents ou égaux à 32 mm.
f) Robinets à purge-d'eau et à manchette servant au remplissage et à la vidange des chaudières.
8 Chasses d'eau de W.-C.
9 Mesures de robinets de puisage.
10 Brûleurs et garnitures de prises d'eau urbaines.
11 Bouilles de tiges filetées pour étirer, supports et couvercles de robinets avec tige à filetage extérieur.
12 Robinets extracteurs pour bouteilles à gaz comprimé ou liquéfié.
13 Robinets pour laboratoire.
14 Robinets de remplissage et de vidange.

Exception : l'emploi du laiton contenant 67 p. 100 maximum de cuivre est autorisé pour les robinets des chaudières de chauffage central de 32 mm. de diamètre nominal au plus.

15 Boules de remplissage et de vidange.
16 Corps de robinets.

Exception : l'emploi du laiton contenant 67 p. 100 maximum de cuivre est autorisé pour les corps de robinets de 32 mm. de diamètre nominal au plus ; cette exception ne s'applique pas aux corps de robinets à levier.

17 Corps de clapets de retenue et de retenue.
18 Corps de robinets pour bouteilles à gaz comprimé ou liquéfié.
19 Mécanisme de robinets de diamètre supérieur à 50 mm.

A l'exception des revêtements et couches de protection.

20 Robinets et raccords des conduites de refroidissement et de graissage.
21 Cônes, accessoires et chaînes de gaze d'eau.
22 Tiges de robinets et vannes.

Exception : l'emploi du laiton à 67 p. 100 maximum de cuivre est autorisé pour les tiges de robinets et vannes de 50 mm. de diamètre nominal au plus.

23 Robinets de réglage, robinets d'arrêt, de soudures des conduites de gaz comprimé ou liquéfié.
24 Bouchon de tuyaux souples.
25 Clapets de soupapes de sûreté.
26 Bouteilles de siège et d'étanchéité de robinets et vannes.
27 Tiges de commande et écrous de fixation de robinets à pas de vis extérieur.
28 Tiges de commande de robinets à pas de vis intérieur.

Exception : l'emploi du laiton à 67 p. 100 maximum de cuivre est autorisé pour les tiges de commande des robinets commandés mécaniquement ou électriquement, mais non pour les tiges de commande des registres plats en fonte et des appareils des vannes à eau, air, vapeur et huile.

29 Presse-étoupe.

A l'exception des écrous et bagues de serrage en laiton à 67 p. 100 maximum de cuivre pour presse-étoupe rapportés.

30 Chapeaux de presse-étoupe.
31 Rondelles de sûreté.
32 Clapets coniques et sièges de soupape de diamètre supérieur à 32 mm.
33 Boulons, vis et écrous d'obturation.
34 Indicateurs de niveau d'eau.
35 Robinets de dépôt de boisson.

Sur la robinetterie, voir en outre l'article 30.

Les dispositions du présent article (A I 28 et A II) s'appliquent respectivement aux soupapes, aux tuyauteries et à la robinetterie considérés comme parties intégrantes de machines ou d'installations, à moins que des dispositions contraires ne soient édictées dans des cas particuliers.

B. — Machines motrices

1 Stators, rotors et appareils de commande des turbines à eau ou à vapeur.
2 Condenseurs de machines à vapeur.
3 Tuyères et ajutages de chaudières.
4 Corps de carburateurs et de filtres à huile ou à carburant.
5 Batteries de moteurs à combustion interne ainsi que leurs dispositifs d'air.

Exception : l'emploi du laiton est autorisé pour les tubes de circulation d'eau des radiateurs tubulaires, mais non pour les chambres de circulation d'eau.

C. — Machines génératrices

I. — Pompes.

1 Pompes et injecteurs pour alliées, liquides et gaz.

II. — Dispositifs de nettoyage.

1 Appareils de nettoyage des machines et de leurs éléments, dispositifs d'enlèvement des matériaux d'emballage, copeaux et autres déchets de traitement des métaux.

III. — Machines à emballer.

1 Machines à emballer et à fermer.

IV. — Broyeurs, mélangeurs et malaxeurs.

1 Cylindres à broyer, à moudre, à malaxer et analogues.

V. — Manutention, batiment et travaux publics.

1 Machines de transporteurs, glaçons portatifs, mobiles, stationnaires et accessoires de pompes à briquettes.
2 Tamis broyeurs.
3 Tamis filtreurs et fours rotatifs à charbon, minerais, pierres et terres, formés de tubes métalliques à mailles supérieures à 6 mm.

VI. — Installations de chauffage, d'aérations et de climatisation.

1 Appareils de chauffage et de refroidissement des locaux et des voitures, radiateurs, refroidisseurs, chaudières etc.
2 Carcasses, ventilateurs et arbres de ventilateurs.
3 Installations d'aération et de climatisation.
4 Aérateurs, appareils à aspirer, à purifier ou à humidifier l'air.

VII. — Installations frigorifiques.

1 Appareils frigorifiques, tuyauterie et robinetterie.
2 Récipients, cuisses et robinetterie des dispositifs et installations frigorifiques.
3 Boîtes calorimétriques des installations frigorifiques.
4 Boulons et tiges à glace et eau de fusion, cuves, chicanes, plaques intérieures et grillages des installations frigorifiques.

D. — Véhicules

I. — Véhicules routiers et ferroviaires.

1 Châssis, roues, boudages et cheilles.

Exception a, applicable aux automobiles et cycles. Les revêtements électrolytiques de chrome ou nickel intermédiaire de cuivre ou de laiton dont la couche de cuivre ne dépasse pas 5 gr. par décim carré, sont autorisés pour :

Les guidons et manettes de commande des couvertures et cycles.
Les moyeux, rayons, plumes, pédaliers, pédales et porte-bagages des cycles.

Exception b, applicable à tous véhicules routiers ou ferroviaires.

Les revêtements de cuivre ou d'alliages de cuivre, dont l'épaisseur ne dépasse pas 10 p. 100 de l'épaisseur totale sont autorisés pour les brasilons de radiateurs.

2 Carrosseries et accessoires.

Exception a, applicable aux automobiles à voyageurs et aux cycles.

Les revêtements électrolytiques de chrome sur couche intermédiaire de cuivre ou de laiton, dont la teneur en cuivre ne dépasse pas 5 gr. par décim carré, sont autorisés pour :

La longrine de capote ou de fermeture, sous réserve des limites ci-dessus.
Les cadres de lanternes.
Les fermetures de capote.
Les garnitures des malles et coffres à bagages des automobiles, mais non les ornements.
Les couvercles des trappes de visite.
Les cuillers et tringles de cache-radiateur.
Les miroirs rétroviseurs.
Les poignées de portes, manivelles, loquets et poignées.
Les lampes d'éclairement des appareils indicateurs.
Les cadres et garnitures de pare-brise.

Exception b, applicable aux automobiles à voyageurs.

Les revêtements de cuivre et d'alliage de cuivre ne dépassant pas 10 p. 100 de l'épaisseur totale sont autorisés pour :

Les tringles et chevilles de capot.
Les garnitures des malles et coffres à bagages, mais non les ornements.

E. — ENTRETIENS DU MÉNAGE

1 Balayettes.
2 Lavettes, lingettes filetées ou non.
3 Torchons essuyeforchettes.
4 Machines et balayeuses d'entretien et de nettoyage des complexes à gaz.
5 Raclettes et balayettes à poils raplats.

F. — RÉPARATION ET ENTRETIEN

I. — *Forges et usines industrielles.*

1 Toutes les pièces des hauts et bords et notamment les tuyères, creusets, refroidissements, soufflets, cuves, appareils à mesurer et à régulariser, tubes de prospection.
2 Ouvrages des fours, notamment creusets, parquets, cuves, appareils à mesurer et à régulariser, tubes de prospection.
3 Creusets pour bains métalliques, bains de sel et analogues.
4 Installations de levage, d'approvisionnement, d'évacuation.

II. — *Fonderie.*

1 Modèles de fonderie, tenons à modèles, dentelés de bronze.
2 Châssis de moulage.

III. — *Produits additionnels de fusion.*

1 Produits de désoxydation.

IV. — *Fabrication et recuit du verre.*

1 Moules pour verre moulé et soufflé.

II. — INDUSTRIES CHIMIQUES

A. — *Production et traitement de la cellulose.*

1 Tous appareils et installations, y compris la tuyauterie et la robinetterie.

B. — *Purification et blanchissage des textiles, fils et tissus.*

1 Tous appareils et installations de lavage, mélangage, blanchissage, teinture, apprêtage, séchage, y compris la tuyauterie et la robinetterie.

III. — *Production et traitement des caoutchoucs.*

1 Tous appareils et installations, y compris la tuyauterie et la robinetterie.
2 Calandrage.

IV. — *Production et traitement des acides gras.*

1 Tous appareils et installations, y compris la tuyauterie et la robinetterie.
2 Centrifugeuse.

V. — *Production et traitement des matières organiques de synthèse.*

1 Tous appareils et installations, y compris la tuyauterie et la robinetterie.

VI. — *Production et traitement du cuir.*

1 Tous appareils et installations, y compris la tuyauterie et la robinetterie.

B. — PRODUCTION ET TRAITEMENT DES DENRÉES ALIMENTAIRES

1 Tous appareils et installations, y compris la tuyauterie et la robinetterie.

I. — IMPRIMERIE

1 Rouleaux imprimants pour étoffe et papier peint.
2 Galvanos.
3 Flans.

E. — SAVONS

1 Baguettes et fils à brasser la fonte.

ARTICLE 9.

Fabrication d'emploi du plomb et de ses alliages.

NOMENCLATURE

A. — Machines, véhicules, instruments de mesure, appareillage, installations industrielles de production et de traitement.
I. — Éléments de machines et pièces de construction.
II. — Tuyauterie et robinetterie.
B. — Machines électriques.
C. — Métallurgie.
I. — Bains de trempe, de recuit et de revenu.
II. — Fonderie.
D. — Industrie chimique.
E. — Imprimerie.

Il est interdit d'employer le plomb et ses alliages, sous toutes leurs formes et à tous leurs degrés de transformation, même sous forme de revêtements, placages et couches de protection, pour les machines, installations et appareils suivants et pour leurs parties constitutives.

A. — MACHINES, VÉHICULES, INSTRUMENTS DE MESURE, APPAREILLAGE, INSTALLATIONS INDUSTRIELLES DE PRODUCTION ET DE TRAITEMENT

I. — *Éléments de machines et pièces de construction.*

1 Récipients et couvertures destinés à contenir, conserver ou transporter des solides, des liquides ou des gaz. Organes de remplissage et de vidange de ces récipients et couvertures.
2 Dessèchements et garnissages des moules à aiguiser.
3 Rognes et rondelles d'étanchéité.
4 Garnissages et fourreaux de pistons, tringles, poignées de tirage.
5 Poids et masses d'équilibrage statique et dynamique.

A l'exception du plomb d'apprêt des balances, défini à l'article 17, 2°.

II. — *Tuyauterie et robinetterie.*

1 Tuyauterie et raccords pour liquides, gaz et vapeurs.
2 Robinetterie pour liquides, gaz et vapeurs.

B. — MACHINES ÉLECTRIQUES

1 Pompes et injecteurs pour solides, liquides et gaz.

C. — MÉTALLURGIE

I. — *Bains de trempe, de recuit et de revenu.*

1 Bains de traitement thermique des aciers, métaux et alliages.

A l'exception :
a) Des bains de trempe des fils métalliques ;
b) Des bains de trempe locale ou de revenu local des outils en acier ;
c) Des bains de revenu des aimants permanents.

II. — *Fonderie.*

1 Plaques modèles à usage permanent.
2 Châssis.

D. — CHIMIE

Tous appareils et installations de fabrication de l'acide sulfurique.

E. — IMPRIMERIE

1 Blancs de toutes dimensions, garnitures, rabattes.
2 Galvanos.

ARTICLE 10.

Interdictions d'emploi de l'étain, des alliages d'étain et des alliages contenant de l'étain.

NOMENCLATURE

A. — Machines, véhicules, instruments de mesure, appareillage, installations industrielles de production et de traitement.
I. — Éléments de machines et pièces de construction.
II. — Tuyauterie et robinetterie.
B. — Machines électriques.
I. — Machines frigorifiques.
C. — Instruments de mesure.
D. — Métallurgie.
I. — Bains de galvanisation.
II. — Fonderie.
E. — Production et traitement des denrées alimentaires.
F. — Soudure.

Il est interdit d'employer l'étain, les alliages d'étain et les alliages contenant de l'étain, sous toutes leurs formes et à tous leurs degrés de transformation, même sous forme de revêtements, placages et couches de protection, pour les machines, installations et appareils suivants et pour leurs parties constitutives.

A. — MACHINES, VÉHICULES, INSTRUMENTS DE MESURE, APPAREILLAGE, INSTALLATIONS INDUSTRIELLES DE PRODUCTION ET DE TRAITEMENT

I. — *Éléments de machines et pièces de construction.*

1 Coussinets et antifrictions pour coussinets.

A l'exception des antifrictions en alliage de plomb dont la teneur en étain ne dépasse pas celle de l'alliage W10 de la norme DIN 1703.

Pour les coussinets en alliages de cuivre, voir article 9, a 1 °/0.

2 Alliages autres que ceux du n° 1, quelle que soit la teneur en étain.

A l'exception des alliages contenant moins de 12 p. 100 d'étain destinés à la fixation des cubes métalliques aux pièces de raccords, pots à cubes, bouteurs, mandrins.

3 Revêtements de toute teneur en étain sur toute pièce de machine, véhicule, instrument de mesure et appareillage, et notamment sur capsules de manomètre, pistons, fils de tension tamis, bouteilles de prémalaxeurs, vases de moteurs à essence, balances.

A l'exception des couches de garnissage contenant au plus 80 p. 100 d'étain, pour faire les antifrictions en alliage d'étain ou de plomb.

4 Joints d'étanchéité.

II. — *Tuyauterie et robinetterie.*

1 Tuyauterie et raccords pour liquides, gaz et vapeurs.
2 Robinetterie pour liquides, gaz et vapeurs.

B. — MACHINES ÉLECTRIQUES

I. — *Machines frigorifiques.*

1 Grillages d'installations frigorifiques.
2 Moulages et pièces à glace et eau de fusion, raisons, clavettes et plaques intérieures des installations frigorifiques.

C. — INSTRUMENTS DE MESURE

1 Registres et garnitures de régulateurs pour compteurs à gaz de capacité inférieure à 5 litres.

D. — MÉTALLURGIE

I. — *Bains de galvanisation.*

1 Produits d'addition.

A l'exception de l'étain contenu dans le zinc refondu.

II. — *Fonderie.*

1 Supports de noyaux, boîtes à noyaux, aiguilles pour tirage d'air, autres pièces auxiliaires de fonderie.

Par exception, les accessoires de fonderie peuvent recevoir un revêtement à teneur en étain comprise entre 25 et 80 p. 100, lorsqu'ils sont destinés à la fabrication de pièces de fonderie qui doivent être soumises à des pressions de gaz, de vapeurs ou de liquides, ou à des efforts mécaniques, ou être étanches à l'huile.

E. — PRODUCTION ET TRAITEMENT DES DENRÉES ALIMENTAIRES

1 Tous appareils et installations, y compris la tuyauterie et la robinetterie.

Pour les revêtements et les antifrictions, voir article 9 A 1 20 et article 10 A 1 4 et 3.

2 Emballages et conditionnements, et notamment papier d'étain, pots à lait, boîtes de conserve.

F. — SOUDURE

4 Soudure dont la teneur en étain dépasse 40 p. 100, sauf en cas de stipulations légales contraires.

La teneur en étain de la soudure ne doit pas dépasser :

a) 35 p. 100 pour les radiateurs d'automobile ;

b) 15 p. 100 pour l'égalisation des surfaces de carrosserie.

2 Soudure à toute teneur en étain destinée à souder :

a) Les aciers inoxydables ;

b) Le zinc et ses alliages ;

c) Les métaux légers.

Article 11.

Interdictions d'emploi du zinc et de ses alliages.

SOMMAIRE

A. — Machines, véhicules, instruments de mesure, appareillage, installations industrielles de production et de traitement.

I. — Éléments de machines et pièces de construction.

B. — Véhicules.

C. — Instruments de mesure.

Il est interdit d'employer le zinc et ses alliages, sous toutes leurs formes et à tous leurs degrés de transformation, même sous forme de revêtements, de placages ou de couches de protection, pour les machines, installations et appareils suivants et pour leurs parties constitutives.

A l'exception des revêtements électrolytiques de zinc.

A. — MACHINES, VÉHICULES, INSTRUMENTS DE MESURE, APPAREILLAGE, INSTALLATIONS INDUSTRIELLES DE PRODUCTION ET DE TRAITEMENT

I. — *Éléments de machines et pièces de construction.*

4 Récipients pour :

a) Couleurs et vernis.

Exception : les revêtements de zinc par tous les procédés sont autorisés.

b) Huiles, graisses, lubrifiants ;

c) Combustibles et carburants ;

d) Glucose et sirops ;

e) Salicate de soude et de potasse ;

f) Savons noirs.

2 Tuyauterie et raccords pour :

a) Gaz et vapeurs ;

b) Eaux potables.

3 Installations d'aération.

4 Éléments de commande et de manœuvre, sauf ceux des automobiles.

5 Godets d'élévateurs.

6 Tuyaux d'aération.

7 Fils, bandes, tôles métalliques et produits analogues destinés aux isolements (supports ou appliqués dans le verre armé.

8 Rivures et boulons de rubans articulés en acier.

9 Gondoles et glissières.

B. — VÉHICULES

1 Formes de fixation des roues.

C. — APPAREILS DE MESURE

1 Pas de vis et raccords d'admission et d'évacuation des compteurs à gaz.

Exception : les revêtements de zinc par tous les procédés sont autorisés.

Article 12.

Interdictions d'emploi du cadmium, des alliages de cadmium et des alliages contenant du cadmium.

L'emploi du cadmium, de ses alliages et des alliages qui en contiennent, sous toutes leurs formes et à tous leurs degrés de transformation, même sous forme de revêtements, placages, couches de protection ou de produits à souder, dans les bacs de galvanisation, est interdit dans les domaines suivants : machines, véhicules, instruments de mesure, appareillage, installations industrielles de production et de traitement.

Article 13.

Interdictions d'emploi du mercure.

L'emploi du mercure est interdit dans les domaines suivants : machines, véhicules, instruments de mesure, appareillage, installations industrielles de production et de traitement.

Article 14.

Interdictions d'emploi du cuivre, du nickel, du cobalt, du plomb, de l'étain, du zinc et de leurs alliages.

SOMMAIRE

A. — Machines, véhicules, instruments de mesure, appareillage, installations industrielles de production et de traitement.

I. — Éléments de machines et pièces de construction.

II. — Machines réceptrices.

I. — Machines à bois.

II. — Grues et engins de levage.

III. — Usines de métallurgie et de laminage.

IV. — Machines textiles (machines à filer, à tisser, à tricoter).

V. — Machines agricoles.

C. — Gabarits.

B. — Véhicules.

I. — Véhicules routiers et ferroviaires.

E. — Instruments de mesure.

F. — Production et traitement des denrées alimentaires.

G. — Imprimerie.

Il est interdit d'employer le cuivre, le nickel, le cobalt, le plomb, l'étain, le zinc et leurs alliages, sous toutes leurs formes et à tous leurs degrés de transformation, même sous forme de revêtements, de placages ou de couches de protection, pour les installations, machines et appareils suivants et pour leurs parties constitutives.

A. — MACHINES, VÉHICULES, INSTRUMENTS DE MESURE, APPAREILLAGE, INSTALLATIONS INDUSTRIELLES DE PRODUCTION ET DE TRAITEMENT

I. — *Éléments de machines et pièces de construction.*

1 Chaînes de circulation des fluides.

2 Douilles des articulations comprenant des déformations, et notamment douilles des axes de rivets, lorsque leur épaisseur dépasse 1,2 mm.

3 Pignons droits.

4 Paliers d'arbres de transmission.

II. — MACHINES RÉCEPTRICES

I. — *Machines à bois.*

1 Cartons, disques et dispositifs de protection pour tronçonneuses, fraiseuses, scies à ruban, scies circulaires actionnées à la main.

2 Dispositifs de protection des scies articulées.

II. — *Grues et engins de levage.*

1 Paliers des engins de levage conformes à la norme DIN 120, tableaux I et 2, groupes I et II.

Pour les paliers des engrenages, voir article 6 A I 20, article 10 A I 1 et 3 et article 15, exception A I 2.

2 Paliers d'arbres des engins de levage conformes à la norme DIN 120, tableaux 1 et 2, groupes III et IV.

3 Paliers d'arbres de poulie mobile.

4 Paliers des roulants supports de courroie transporteuse.

III. — *Usines de métallurgie et de laminage.*

1 Paliers de laminoirs à acier et métaux non ferreux.

2 Paliers de transporteurs à rouleaux.

IV. — Machines textiles.

(Machines à filer, à tisser, à tricoter.)

1 Palines.

2 Guide-fils et guide-rubans.

3 Cylindres d'alimentation de guidage et de pression.

4 Broches réglables des métiers à filer les fils fins.

5 Bontaux plongeurs et bocs de métiers à filer les fils fins.

6 Fonds et couplage de tambours de machines à filer.

V. — Machines agricoles.

1 Récipients pour produits contre les insectes et les mauvaises herbes, tuyauterie et pulvérisateurs.

2 Appareils à combattre les insectes et les mauvaises herbes, tuyauterie et pulvérisateurs.

Pour les couveuses et pulvérisateurs, voir article 8, A I 20, article 10, A I 1 et 3 et article 15, exception A I 2.

Exception : a) L'emploi du zinc et de ses alliages est autorisé pour les fabrications citées en 1 et 2.

Exception : b) Les parties en contact avec le liquide des pulvérisateurs et appareils à pulvériser pourront être exécutées en laiton.

C. — GABARITS

1 Toutes les pièces de gabarits d'usinage et de montage.

B. — VÉHICULES

I. — *Véhicules routiers et ferroviaires.*

1 Paliers des wagonnets de mine étroite, notamment des bennes basculantes de toute sorte et des wagonnets avec ou sans caisse de capacité inférieure à 6 mètres cubes.

E. — INSTRUMENTS DE MESURE

1 Appareils indicateurs fonctionnant à une température inférieure à 80°.

2 Corps, couvercles et montures de vitre des appareils indicateurs.

F. — PRODUCTION ET TRAITEMENT DES DENRÉES ALIMENTAIRES

1 Cylindres broyeurs de meuneries à trous de plus de 2 mm. 5 de diamètre.

G. — IMPRIMERIE

1 Clichés type à l'exception de la soudure-brasure en cuivre.

Article 15.

Interdictions d'emploi de l'aluminium, du magnésium et de leurs alliages.

L'emploi de l'aluminium, du magnésium et de leurs alliages, sous toutes leurs formes et à tous leurs degrés de transformation, même sous forme de revêtements, de placages ou de couches de protection, est interdit dans les domaines suivants : machines, véhicules, instruments de mesure, appareillage, installations industrielles de production et de traitement.

Exception A.)

L'emploi de l'aluminium, du magnésium et de leurs alliages est autorisé pour les applications suivantes :

I. — *Machines, véhicules, instruments de mesure, appareillage, installations industrielles de production et de traitement.*

1 Soudure des métaux et alliages légers.

2 Paliers de glissement ou de roulement, transmissions longitudinales des installations électriques, glissières et éléments de glissement.

Cette exception n'est pas applicable :

a) Aux dentelles aux stratifications comportant des alvéolations, et notamment aux dentelles qui sont de nouvelle, lorsque leur épaisseur dépasse 1,2 mm. ;

b) Aux galets d'arbres de transmission ;

c) Aux galets d'engins de levage visés au numéro DUN 120, tableaux 1 et 2, groupe I et II, excepté les galets en bois massif ;

d) Aux galets d'arbres d'engins de levage visés au numéro DUN 120, tableaux 1 et 2, groupes III et IV ;

e) Aux galets d'arbres de poids mobiles ;

f) Aux galets des rouleaux de convoyeurs transporteurs ;

g) Aux galets de tendeurs ;

h) Aux galets de transporteurs à raclettes ;

i) Aux galets de machines à filer, à lisser à tricoter ;

k) Aux galets de wagonnets de voie étroite, et notamment de berner laissantes et de wagonnets avec ou sans cuve de capacité inférieure à 6 mètres cubes ;

l) Aux galets de guindre.

II. — *Matières à combustion interne.*

1 Bouteilles, enlaces, cartes explosives et matières, huiles.
2 Pièces.

III. — *Construction aéronautique.*

1 Toutes les pièces de construction et les accessoires.

Exception B :

L'emploi de l'aluminium et de ses alliages est autorisé pour les applications suivantes :

1. — *Tapisserie et rembourrage.*

1 Bourrelerie et matériel d'incendie autres que ceux indiqués à l'article 18, lorsque l'emploi de l'aluminium et de ses alliages a été permis par les autorités compétentes.
2 Robinets de débit de boissons.

II. — *Moteurs à combustion interne.*

1 Radiateurs.

III. — *Machines électriques.*

1 Pompes rotatives d'incendie.

IV. — *Véhicules.*

1 Valves.

V. — *Métallurgie.*

1 Tuyères à laitier, tuyères à vent.
2 Désoxydation de l'acier, dans les conditions prévues par la section des métaux aux besoins.

VI. — *Industrie chimique.*

1 Echangeurs de température définis à l'article 17, n° 1.
2 Appareils et installations, tuyauterie et robinetterie servant à la production et au traitement des engrais azotés.
3 Appareils et installations, tuyauterie et robinetterie, servant à la production et au traitement des matières artificielles organiques et des textiles artificiels, mais à l'exception des récipients de stockage ou de transport.

VII. — *Production et traitement des denrées alimentaires.*

1 Appareils et installations de production et de traitement du lait et des produits laitiers.

Exception C :

L'emploi du magnésium et de ses alliages est autorisé pour les applications suivantes :

I. — *Machines à bois.*

1 Cartons, disques et dispositifs de protection pour tronçonneuses, dégauchisseuses, scies à ruban, scies circulaires actionnées à la main.
2 Dispositifs de protection des scies circulaires.

II. — *Véhicules.*

1 Jantes et rais des roulages et remorques.

III. — *Tapisserie.*

1 Clinche grenée.

Article 16.

Normes à appliquer.

SOMMAIRE

A. — Bibliothèque.
B. — Locomotives.
C. — Constructions navales.
D. — Instruments de mesure.
E. — Production, traitement et consommation des denrées alimentaires.

La nécessité de réserver aux emplois où ils sont indispensables les métaux et alliages non ferreux rares en cuivre, en étain, en nickel et autres éléments rares, conduit à imposer, pour un nombre important de fabrications, des métaux, alliages ou matériaux sans métalliques qui conviennent à ces fabrications sans constituer de gaspillage. C'est là un des buts de la normalisation entreprise par les bureaux de normalisation et par l'Association française de normalisation dans les conditions prévues par le décret du 24 mai 1941. Mais l'urgence d'économiser les métaux non ferreux dispense jusqu'à présent les bureaux de normalisation d'attendre la fin de ce travail de normalisation pour compléter la présente décision. C'est pourquoi on n'y a retenu provisoirement pour les branches d'industrie citées au sommaire de l'article 16, aux numéros D 1, E :

Il est interdit d'employer pour les fabrications citées dans ces numéros d'autres métaux ou alliages non ferreux que ceux qu'elles prévoient, sous réserve des modifications spécifiées aux normes effectuées par les dispositions du présent article 16.

Il est précisé que le présent texte n'a nullement pour effet de rendre les normes citées obligatoires en ce qui concerne les procédés de fabrication, dimensions, poids maximum ou minimum, sous ces réserves étant réservé à la décision des bureaux de normalisation.

A. — *Bibliothèque.*

1 Norme d'adaptation DIN 2510 U.
Bibliothèque et pièces de tuyauterie pour conduites d'eau et de gaz.
2 Norme d'adaptation DIN 3500 U.
Bibliothèque et pièces de garniture pour installations sanitaires.
Par modifications aux normes 2510 U et 3500 U, les pièces citées en 1 et 2, lorsqu'elles sont destinées aux conduites d'eau froide, doivent être exécutées, non en bronze, mais en un alliage approprié de zinc III.
Il en est de même pour les robinets-vannes à siège oblique des modèles d'eau d'immeubles.
3 Normes DIN FEN 40 et DIN FEN 50.
Leviers d'eau.
4 Norme DIN FEN 108.
Cylindres de pompes.
5 Normes DIN FEN 304 à 310.
Raccords et pièces d'accouplement pour matériel d'incendie.
6 Normes DIN FEN 245 et 246.
Raccords de sécurité pour matériel d'incendie.
7 Normes DIN FEN 248 et 261.
Pièces de branchement et de distribution pour matériel d'incendie.
8 Norme DIN FEN 253.
Tuyaux verticaux de prise pour matériel d'incendie.

B. — *Locomotives.*

1 Norme d'adaptation DIN LOK 30 U.
Pièces de locomotives à vapeur. — Choix des matériaux.

C. — *Constructions navales.*

1 Norme d'adaptation DIN SNA W 1 100 U.
Matériaux de substitution pour la construction des bateaux de commerce.

D. — *Instruments de mesure.*

1 Norme d'adaptation DIN 2266 U.
Compteurs domestiques d'eau froide.
2 Norme d'adaptation DIN 2261 U.
Compteurs domestiques d'eau froide ; raccords filetés.

Par modification à ces deux normes, les revêtements de zinc de toute sorte sont interdits.

E. — *Production, traitement et consommation des denrées alimentaires.*

1 Norme d'adaptation DIN LAND 300 U.
Tuyaux et pièces de tuyauterie pour le lait.

Par modification à cette norme, l'emploi de l'aluminium et de ses alliages est interdit pour les tuyauteries dites à lait, pompes, raccords filetés et tous dispositifs d'obturation.

2 Normes d'adaptation DIN 2510 U et DIN 2511 U.
Installation des débits de boissons.
Par modification à la norme 2510 U :

a) L'emploi du maillechort est interdit pour les robinets des débits de boissons ;

b) L'emploi de l'aluminium et de ses alliages est interdit pour les pièces suivantes :

Conduites de boissons, y compris les parties mobiles entre la conduite fixe et le bac de déversement.

Corps des robinets démonteurs et des régulateurs de pression.
Appareils de contrôle.
Raccords filetés de toute sorte.
Raccords de robinetterie.
Robinets et bondes de tonneaux.
Pièces de fixation, vis, écrous, rivets.

Revêtements de comptoirs, rampes de distribution, étains, garnitures diverses, pièces accessoires de ses installations.
Robinets de glaciers.

Article 17.

Définitions.

1 Les échangeurs de température mentionnés aux articles 9 A) 2e et 12, Exception B VI 1, sont des appareils dans lesquels un fluide étant refroidi pour une raison technique déterminée, la chaleur qui lui est ainsi enlevée est communiquée à un autre fluide, également pour une raison technique déterminée ; les deux fluides ne sont séparés que par une cloison conductrice de la chaleur.

2 Le plomb d'appoint des balances mentionné à l'article 9 A) 1 a) est du plomb que l'on ajoute en petite quantité et d'une façon durable à une balance afin de rectifier son équilibrage.

Article 18.

Dérogations.

Lorsque dans la présente décision l'épaisseur d'un revêtement est indiquée par une fraction de l'épaisseur totale, et que l'objet comporte des revêtements sur plusieurs faces opposées, cette fraction se détermine en additionnant l'épaisseur des divers revêtements.

Vichy. — Imprimerie spéciale.

Le Directeur des Services officiels :
G. Rivet-Tarn.

Annexe 3

COMMUNAUTÉ ÉCONOMIQUE EUROPÉENNE

INFORMATIONS

LE CONSEIL

DIRECTIVE DU CONSEIL

du 26 janvier 1965

concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques

(65/65/CEE)

LE CONSEIL DE LA COMMUNAUTÉ ÉCONOMIQUE EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis de l'Assemblée (1),

vu l'avis du Comité économique et social (2),

considérant que toute réglementation en matière de production et de distribution des spécialités pharmaceutiques doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique ;

considérant toutefois que ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de produits pharmaceutiques au sein de la Communauté ;

considérant que les disparités de certaines dispositions nationales, et notamment des dispositions relatives aux médicaments, à l'exclusion des substances ou compositions qui sont des denrées alimentaires, des aliments destinés aux animaux ou des produits d'hygiène, ont pour effet d'entraver les échanges des spécialités pharmaceutiques au sein de la Communauté et qu'elles ont ou peuvent avoir une incidence directe sur l'établissement et le fonctionnement du marché commun ;

considérant qu'il importe par suite d'éliminer ces entraves et que pour atteindre cet objectif un rapprochement des dispositions dont il s'agit est nécessaire ;

considérant toutefois que ce rapprochement ne peut être réalisé que progressivement et qu'il importe en premier lieu d'éliminer les disparités qui peuvent le plus affecter le fonctionnement du marché commun,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

Chapitre I

Définitions et champ d'application

Article premier

Pour l'application de la présente directive, il faut entendre par :

(1) JO n° 84 du 4. 6. 1965, p. 1571/63.
(2) JO n° 158 du 16. 10. 1964, p. 2506/64.

1. *Spécialité pharmaceutique :*

tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier.

2. *Médicament :*

toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament.

3. *Substance :*

toute matière quelle qu'en soit l'origine, telle qu'elle peut être :

humaine, telle que :

le sang humain et les produits dérivés du sang humain,

animale, telle que :

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

végétale, telle que :

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

chimique, telle que :

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

Article 2

Les dispositions des chapitres II à V ne s'appliquent qu'aux spécialités pharmaceutiques à usage humain et destinées à être mises sur le marché dans les États membres.

Chapitre II

Autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques

Article 3

Aucune spécialité pharmaceutique ne peut être mise sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation n'ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet État membre.

Article 4

En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre.

A cette demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants :

1. Nom ou raison sociale et domicile ou siège social du responsable de la mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant.

2. Dénomination de la spécialité (nom de fantaisie, ou dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant).

3. Composition qualitative et quantitative de tous les composants de la spécialité, en termes usuels, à l'exclusion des formules chimiques brutes, et avec la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, dans le cas où une telle dénomination existe.

4. Description sommaire du mode de préparation.

5. Indications thérapeutiques, contre-indications et effets secondaires.

6. Posologie, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée présumée de stabilité, si celle-ci est inférieure à trois ans.

7. Méthodes du contrôle utilisées par le fabricant (analyse et dosage des composants et du produit fini, essais particuliers, par exemple, essais de stérilité, essais pour la recherche de substances pyrogènes, recherche des métaux lourds, essais de stabilité, essais biologiques et de toxicité).

8. Résultat des essais :

— physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques ;

— pharmacologiques et toxicologiques ;

— cliniques.

Toutefois :

a) Une documentation bibliographique, relative aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, peut tenir lieu de la présentation des résultats y afférents lorsqu'il s'agit :

i) D'une spécialité déjà exploitée ayant été expérimentée d'une manière suffisante sur l'homme pour que ses effets, y compris les effets secondaires, soient déjà connus et figurent dans la documentation bibliographique,

ii) D'une spécialité nouvelle dont la composition en principes actifs est identique à celle d'une spécialité déjà connue et exploitée,

iii) D'une spécialité nouvelle renfermant uniquement des composants connus, déjà associés en proportion comparable dans les médicaments et suffisamment expérimentés et déjà exploités ;

b) En ce qui concerne une spécialité nouvelle renfermant des composants connus mais qui n'ont pas encore été associés dans un but thérapeutique, les essais concernant ces composants peuvent être remplacés par la présentation d'une documentation bibliographique.

9. Un ou plusieurs échantillons ou maquettes du modèle-vente de la spécialité pharmaceutique et la notice s'il est prévu qu'une notice sera annexée à celle-ci.

10. Un document duquel il ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des spécialités pharmaceutiques.

11. L'autorisation de mise sur le marché obtenue pour cette spécialité pharmaceutique, dans un autre État membre ou dans un pays tiers, pour autant que cette autorisation existe.

Article 5

L'autorisation prévue à l'article 3 sera refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 4, il apparaît que la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi, ou que l'effet thérapeutique de la spécialité fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur, ou que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

L'autorisation sera également refusée si la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de l'article 4.

Article 6

Les autorités compétentes des États membres pourront refuser l'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique ayant des fins anti-conceptionnelles dans la mesure où leur législation interdit la commercialisation des spécialités ayant essentiellement de telles fins.

Article 7

Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché n'excède pas un délai de 120 jours à compter de la date de la présentation de la demande.

Dans les cas exceptionnels, ce délai pourra être prorogé pour une période de 90 jours. Notification en sera alors faite au demandeur avant l'expiration dudit délai.

Article 8

Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que le titulaire de l'autorisation justifie de l'exécution des contrôles effectués sur le produit fini, selon les méthodes décrites par le demandeur en exécution des dispositions de l'article 4 deuxième alinéa point 7.

Article 9

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

Article 10

L'autorisation aura une durée de validité de cinq ans renouvelable par période quinquennale sur demande du titulaire présentée dans les trois mois précédant l'échéance.

Chapitre III

Suspension et retrait de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques

Article 11

Les autorités compétentes des États membres suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur

le marché lorsqu'il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou enfin que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est établi que la spécialité pharmaceutique ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.

L'autorisation sera également suspendue ou retirée lorsqu'il sera reconnu que les renseignements figurant dans le dossier, en vertu des dispositions de l'article 4, sont erronés ou lorsque les contrôles sur le produit fini, visés à l'article 8, n'ont pas été effectués.

Article 12

Toute décision prise aux termes des articles 5, 6 et 11 devra être motivée de façon précise. Elle sera notifiée à l'intéressé avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours peut être présenté.

Chaque État membre publie dans son Journal officiel les autorisations de mise sur le marché ainsi que les décisions de retrait.

Chapitre IV

Étiquetage des spécialités pharmaceutiques

Article 13

Les récipients et les emballages extérieurs des spécialités pharmaceutiques doivent porter les indications suivantes :

1. Dénomination de la spécialité qui peut être ou un nom de fantaisie ou une dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou une dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant.

2. Immédiatement auprès de la dénomination de la spécialité, la composition qualitative et quantitative en principes actifs par unité de prise ou en pourcentage selon la forme pharmaceutique.

   Les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé doivent être employées, chaque fois que ces dénominations existent.

3. Le numéro de référence pour l'identification à la production (numéro du lot de fabrication).

4. Le numéro de l'autorisation de mise sur le marché.

5. Le nom ou la raison sociale et le domicile ou le siège social du responsable de la mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant.

6. Le mode d'administration.

7. La date de péremption pour les spécialités dont la durée de stabilité est inférieure à trois ans.

8. Les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu.

La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise peuvent n'être indiqués que sur les emballages extérieurs.

Article 14

Lorsqu'il s'agit d'ampoules, les indications visées à l'article 13 premier alinéa sont à mentionner sur les emballages extérieurs. Par contre, sur les récipients, seules les indications suivantes sont nécessaires :

— la dénomination de la spécialité,

— la quantité des principes actifs,

— la voie d'administration,

— la date de péremption.

Article 15

En ce qui concerne les petits récipients autres que les ampoules ne contenant qu'une dose d'utilisation et sur lesquels il est impossible de mentionner les indications prévues à l'article 14, les prescriptions de l'article 13 sont applicables au seul emballage extérieur.

Article 16

En ce qui concerne les stupéfiants, l'emballage extérieur et le récipient doivent porter, outre les indications prévues à l'article 13, un signe spécial constitué par un double filet de couleur rouge.

Article 17

A défaut d'emballage extérieur, toutes les indications qui, en vertu des articles précédents, devraient figurer sur cet emballage devront être mentionnées sur le récipient.

Article 18

Les indications prévues à l'article 13 premier alinéa points 6, 7 et 8 doivent être rédigées sur l'emballage extérieur et sur le récipient des spécialités pharmaceutiques dans la ou les langues du pays de mise sur le marché.

Article 19

Les dispositions du présent chapitre ne font pas obstacle à la mention, sur les emballages extérieurs ou sur les récipients, d'indications exigées par des réglementations ne faisant pas l'objet de la présente directive.

Article 20

En cas de non respect des dispositions prévues au présent chapitre, les autorités compétentes des États membres pourront procéder, après une mise en demeure à l'intéressé non suivie d'effet, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

Toute décision prise aux termes de l'alinéa précédent devra être motivée de façon précise. Elle sera notifiée à l'intéressé avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours peut être présenté.

Chapitre V

Dispositions générales et finales

Article 21

L'autorisation de mise sur le marché ne peut être refusée, suspendue ou retirée que pour les raisons énumérées dans la présente directive.

Article 22

Les États membres mettent en vigueur les mesures nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de dix-huit mois à compter de sa notification et en informent immédiatement la Commission.

Article 23

Les États membres veillent à communiquer à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 24

La réglementation prévue par la présente directive sera progressivement appliquée aux spécialités ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché en vertu des dispositions antérieures, dans le délai de cinq ans à compter de la notification visée à l'article 22.

Article 25

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 26 janvier 1965.

Par le Conseil

Le président

M. COUVE DE MURVILLE

DIRECTIVE DU CONSEIL

du 26 janvier 1965

portant établissement de critères de pureté spécifiques pour les agents conservateurs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine

(65/66/CEE)

LE CONSEIL DE LA COMMUNAUTÉ ÉCONOMIQUE EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne,

vu la directive du Conseil en date du 3 novembre 1963, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les agents conservateurs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation hu-

Annexe 4

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Product INN	Product Number	Product Name	EU Birth date	Product Status	MAA/MAH	Relationship	Related - Product Number	Related - Product Name	AMM Produit de référence (récupéré manuellement)	Différence duplicate temps
2	ibandronic acid	EMEA/H/C/000103	Destara (SRD)	25/06/1996	SURRENDERED	Roche Registration Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000101	Bondronat	25/06/1996	0
3	reteplase	EMEA/H/C/000106	Ecokinase (SRD)	29/08/1996	SURRENDERED	Roche Registration Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000105	Rapilysin	29/08/1996	0
4	topotecan	EMEA/H/C/000124	Evotopin (SRD)	15/04/1997	SURRENDERED	Beecham Group plc	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000123	Hycamtin	12/11/1996	5
5	pramipexole	EMEA/H/C/000135	Daquiran (SRD)	27/10/1997	SURRENDERED	Dr. Karl Thomae GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000133	Sifrol	13/10/1997	0
6		EMEA/H/C/000135	Daquiran (SRD)		SURRENDERED	Dr. Karl Thomae GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000134	Mirapexin	23/02/1998	#NOMBRE!
7	trovafloxacin	EMEA/H/C/000160	Trovan (SRD)	03/07/1998	SURRENDERED	Roerig Farmaceutici Italiana S.p.A.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000158	Turvel (SRD)	08/07/1998	0
8	alatrofloxacin	EMEA/H/C/000161	Trovan IV (SRD)	03/07/1998	SURRENDERED	Pfizer Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000159	Turvel IV (SRD)	03/07/1998	0
9	imiquimod	EMEA/H/C/000180	Zartra (SRD)	18/09/1998	SURRENDERED	Laboratoires 3M Sante	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000179	Aldara	18/09/1998	0
10	sildenafil	EMEA/H/C/000204	Patrex (SRD)	15/09/1998	SURRENDERED	Pfizer Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000202	Viagra	13/09/1998	0
11	zaleplon	EMEA/H/C/000228	Zerene (SRD)	12/03/1999	SURRENDERED	Meda AB	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000227	Sonata (SRD)	12/03/1999	0
12	ribavirin	EMEA/H/C/000247	Cotronak (SRD)	07/05/1999	SURRENDERED	Schering-Plough Europe	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000246	Rebetol	06/05/1999	0
13	rosiglitazone	EMEA/H/C/000269	Nyracta (SRD)	11/07/2000	SURRENDERED	SmithKline Beecham Plc	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000268	Avandia (EXP)	11/07/2000	0
14	rosiglitazone	EMEA/H/C/000270	Venvia (SRD)	11/07/2000	SURRENDERED	SmithKline Beecham Plc	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000268	Avandia (EXP)	11/07/2000	0
15		EMEA/H/C/000270	Venvia (SRD)		SURRENDERED	SmithKline Beecham Plc	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000269	Nyracta (SRD)	11/07/2000	#NOMBRE!
16	octocog alfa	EMEA/H/C/000276	Helixate NexGen (SRD)	04/08/2000	SURRENDERED	Bayer AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000275	KOGENATE Bayer	04/08/2000	0

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
17	interferon alfa-2B	EMEA/H/C/000282	Viraferon (SRD)	09/03/2000	SURRENDERED	Schering-Plough Europe	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000281	IntronA (SRD)	09/03/2000	0
18	pioglitazone	EMEA/H/C/000286	Glustin (SRD)	11/10/2000	SURRENDERED	Takeda Pharma A/S	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000285	Actos	13/10/2000	0
19	tenecteplase	EMEA/H/C/000307	Tenecteplase Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (SRD)	23/02/2001	SURRENDERED	Boehringer Ingelheim International GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000306	Metalyse	23/02/2001	0
20	desloratadine	EMEA/H/C/000311	Opulis (SRD)	15/01/2001	SURRENDERED	Schering-Plough Europe	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000310	Azomyr	15/01/2001	0
21	desloratadine	EMEA/H/C/000312	Allex (SRD)	15/01/2001	SURRENDERED	Schering-Plough Europe	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000310	Azomyr	15/01/2001	0
22		EMEA/H/C/000312	Allex (SRD)		SURRENDERED	Schering-Plough Europe	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000311	Opulis (SRD)	15/01/2001	#NOMBRE!
23	apomorphine hydrochloride hemihydrate	EMEA/H/C/000328	Ixense (SRD)	28/05/2001	SURRENDERED	Takeda Europe R&D Centre Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000327	Uprima (SRD)	28/05/2001	0
24	peginterferon alfa-2B	EMEA/H/C/000329	ViraferonPeg (SRD)	29/05/2000	SURRENDERED	Merck Sharp & Dohme B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000280	PegIntron (SRD)	24/05/2000	0
25	darbepoetin alfa	EMEA/H/C/000333	Nespo (SRD)	08/06/2001	SURRENDERED	Dompé Biotec S.p.A.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000332	Aranesp	08/06/2001	0
26	telithromycin	EMEA/H/C/000355	Levviax (SRD)	09/07/2001	SURRENDERED	Aventis Pharma S.A.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000354	Ketek (SRD)	09/07/2001	0
27	tacrolimus	EMEA/H/C/000375	Protopy (SRD)	28/02/2002	SURRENDERED	Astellas Pharma GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000374	Protopic	27/02/2002	0
28	parecoxib	EMEA/H/C/000382	Rayzon (SRD)	22/03/2002	SURRENDERED	Pharmacia Europe EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000380	Xapit (SRD)	22/03/2002	0
29		EMEA/H/C/000382	Rayzon (SRD)		SURRENDERED	Pharmacia Europe EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000381	Dynastat	22/03/2002	#NOMBRE!
30	nateglinide	EMEA/H/C/000383	Trazec (RVK)	03/04/2001	REVOKED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000335	Starlix (SRD)	03/04/2001	0
31	apomorphine hydrochloride hemihydrate	EMEA/H/C/000386	Taluvian (SRD)	28/05/2001	SURRENDERED	Abbott S.p.A.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000327	Uprima (SRD)	28/05/2001	0
32		EMEA/H/C/000386	Taluvian (SRD)		SURRENDERED	Abbott S.p.A.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000328	Ixense (SRD)	28/05/2001	#NOMBRE!

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
33	fondaparinux sodium	EMEA/H/C/000404	Quixidar (SRD)	21/03/2002	SURRENDERED	Glaxo Group Ltd.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000403	Arixtra	20/03/2002	0
34	pegfilgrastim	EMEA/H/C/000422	Neupopeg (SRD)	22/08/2002	SURRENDERED	Dompé Biotec S.p.A.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000420	Neulasta	22/08/2002	0
35	valdecoxib	EMEA/H/C/000432	Valdyn (SRD)	27/03/2003	SURRENDERED	Pharmacia - Pfizer EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000431	Bextra (SRD)	27/03/2003	0
36	valdecoxib	EMEA/H/C/000437	Valdyn (SRD)	27/03/2003	SURRENDERED	Pfizer Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000431	Bextra (SRD)	27/03/2003	0
37		EMEA/H/C/000437	Valdyn (SRD)		SURRENDERED	Pfizer Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000432	Valdyn (SRD)	27/03/2003	#NOMBRE!
38		EMEA/H/C/000437	Valdyn (SRD)		SURRENDERED	Pfizer Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000433	Valdecoxib Pfizer Ltd. (WD)	27/03/2003	#NOMBRE!
39	insulin analogues	EMEA/H/C/000440	Monotard (SRD)	07/10/2002	SURRENDERED	Novo Nordisk A/S	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000439	Ultratard (SRD)	07/10/2002	0
40	adalimumab	EMEA/H/C/000482	Trudexa (SRD)	01/09/2003	SURRENDERED	Abbott Laboratories Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000481	Humira	08/09/2003	0
41	vardenafil	EMEA/H/C/000488	Vivanza (SRD)	04/03/2003	SURRENDERED	Bayer AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000475	Levitra	06/03/2003	0
42	duloxetine	EMEA/H/C/000552	Ariclaim (SRD)	11/08/2004	SURRENDERED	Eli Lilly Nederland B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000545	Yentreve	11/08/2004	0
43	strontium ranelate	EMEA/H/C/000561	Osseor (SRD)	21/09/2004	SURRENDERED	Les Laboratoires Servier	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000560	Protelos (SRD)	20/09/2004	0
44	duloxetine	EMEA/H/C/000573	Nodetrip (SRD)	17/12/2004	SURRENDERED	Esteve Pharmaceuticals S.A.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000545	Yentreve	11/08/2004	4
45		EMEA/H/C/000573	Nodetrip (SRD)		SURRENDERED	Esteve Pharmaceuticals S.A.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000552	Ariclaim (SRD)	11/08/2004	#NOMBRE!
46		EMEA/H/C/000573	Nodetrip (SRD)		SURRENDERED	Esteve Pharmaceuticals S.A.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000572	Cymbalta	17/12/2004	#NOMBRE!
47	cinacalcet	EMEA/H/C/000575	Parareg (SRD)	22/10/2004	SURRENDERED	Dompé Biotec S.p.A.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000570	Mimpara	22/10/2004	0
48	posaconazole	EMEA/H/C/000611	Posaconazole SP (RVK)	25/10/2005	REVOKED	Schering-Plough Europe	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000610	Noxafil	25/10/2005	0
49	testosterone	EMEA/H/C/000634	Intrinsa (SRD)	28/07/2006	SURRENDERED	WARNER CHILCOTT UK LIMITED	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000630	Livensa (SRD)	28/07/2006	0

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
50	rimonabant	EMEA/H/C/000691	ZIMULTI (SRD)	19/06/2006	SURRENDERED	Sanofi-Aventis	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000666	ACOMPLIA (SRD)	19/06/2006	0
51	human papillomavirus vaccine [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbed)	EMEA/H/C/000732	Silgard (SRD)	20/09/2006	SURRENDERED	Merck Sharp & Dohme Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000703	Gardasil	20/09/2006	0
52	amlodipine / valsartan	EMEA/H/C/000775	Imprida (SRD)	17/01/2007	SURRENDERED	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000716	Exforge	16/01/2007	0
53		EMEA/H/C/000775	Imprida (SRD)		SURRENDERED	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000774	Copalia	15/01/2007	#NOMBRE!
54	filgrastim	EMEA/H/C/000826	Biograstim (SRD)	15/09/2008	SURRENDERED	AbZ Pharma GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000824	Filgrastim ratiopharm (SRD)	15/09/2008	0
55		EMEA/H/C/000826	Biograstim (SRD)		SURRENDERED	AbZ Pharma GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000825	Ratiograstim	15/09/2008	#NOMBRE!
56	aliskiren	EMEA/H/C/000850	Enviage (SRD)	22/08/2007	SURRENDERED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000780	Rasilez	22/08/2007	0
57	aliskiren	EMEA/H/C/000851	Sprimeo (SRD)	22/08/2007	SURRENDERED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000780	Rasilez	22/08/2007	0
58		EMEA/H/C/000851	Sprimeo (SRD)		SURRENDERED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000850	Enviage (SRD)	22/08/2007	#NOMBRE!
59	aliskiren	EMEA/H/C/000852	Tekturna (SRD)	22/08/2007	SURRENDERED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000780	Rasilez	22/08/2007	0
60		EMEA/H/C/000852	Tekturna (SRD)		SURRENDERED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000850	Enviage (SRD)	22/08/2007	#NOMBRE!
61		EMEA/H/C/000852	Tekturna (SRD)		SURRENDERED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000851	Sprimeo (SRD)	22/08/2007	#NOMBRE!
62	aliskiren	EMEA/H/C/000853	Riprazo (SRD)	22/08/2007	SURRENDERED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000780	Rasilez	22/08/2007	0
63		EMEA/H/C/000853	Riprazo (SRD)		SURRENDERED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000850	Enviage (SRD)	22/08/2007	#NOMBRE!
64		EMEA/H/C/000853	Riprazo (SRD)		SURRENDERED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000851	Sprimeo (SRD)	22/08/2007	#NOMBRE!
65		EMEA/H/C/000853	Riprazo (SRD)		SURRENDERED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000852	Tekturna (SRD)	22/08/2007	#NOMBRE!

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
66	nicotinic acid / laropiprant	EMEA/H/C/000897	Trevaclyn (SRD)	03/07/2008	SURRENDERED	Merck Sharp & Dohme Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000889	Tredaptive (SRD)	03/07/2008	0
67	nicotinic acid / laropiprant	EMEA/H/C/000903	Pelzont (SRD)	03/07/2008	SURRENDERED	Merck Sharp & Dohme Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000889	Tredaptive (SRD)	03/07/2008	0
68		EMEA/H/C/000903	Pelzont (SRD)		SURRENDERED	Merck Sharp & Dohme Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000897	Trevaclyn (SRD)	03/07/2008	#NOMBRE!
69	agomelatine	EMEA/H/C/000916	Thymanax (SRD)	19/02/2009	SURRENDERED	Servier (Ireland) Industries Ltd.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000915	Valdoxan	19/02/2009	0
70	influenza vaccine (split virion, inactivated)	EMEA/H/C/000966	IDflu (SRD)	24/02/2009	SURRENDERED	Sanofi Pasteur SA	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000957	Intanza (SRD)	24/02/2009	0
71	pantoprazole	EMEA/H/C/001099	PANTECTA Control (SRD)	12/06/2009	SURRENDERED	Takeda GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001013	PANTOZOL Control	11/06/2009	0
72		EMEA/H/C/001099	PANTECTA Control (SRD)		SURRENDERED	Takeda GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001097	CONTROLOC Control	11/06/2009	#NOMBRE!
73		EMEA/H/C/001099	PANTECTA Control (SRD)		SURRENDERED	Takeda GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001098	SOMAC Control	12/06/2009	#NOMBRE!
74	pantoprazole	EMEA/H/C/001100	PANTOLOC Control (SRD)	12/06/2009	SURRENDERED	Takeda GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001013	PANTOZOL Control	11/06/2009	0
75		EMEA/H/C/001100	PANTOLOC Control (SRD)		SURRENDERED	Takeda GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001097	CONTROLOC Control	11/06/2009	#NOMBRE!
76		EMEA/H/C/001100	PANTOLOC Control (SRD)		SURRENDERED	Takeda GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001098	SOMAC Control	12/06/2009	#NOMBRE!
77		EMEA/H/C/001100	PANTOLOC Control (SRD)		SURRENDERED	Takeda GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001099	PANTECTA Control (SRD)	12/06/2009	#NOMBRE!
78	amlodipine / valsartan / hydrochlorothiazide	EMEA/H/C/001161	Imprida HCT (EXP)	15/10/2009	EXPIRED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001068	Exforge HCT	15/10/2009	0
79		EMEA/H/C/001161	Imprida HCT (EXP)		EXPIRED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001159	Copalia HCT	03/11/2009	#NOMBRE!
80		EMEA/H/C/001161	Imprida HCT (EXP)		EXPIRED	Novartis Europharm Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001160	Dafiro HCT	03/11/2009	#NOMBRE!
81	clopidogrel	EMEA/H/C/001172	Clopidogrel Acino Pharma (SRD)	28/09/2009	SURRENDERED	Acino Pharma GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001166	Clopidogrel Acino (SRD)	28/07/2009	2

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
82	clopidogrel	EMEA/H/C/001175	Clopidogrel Acino Pharma GmbH (SRD)	21/09/2009	SURRENDERED	Acino Pharma GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001166	Clopidogrel Acino (SRD)	28/07/2009	1
83		EMEA/H/C/001175	Clopidogrel Acino Pharma GmbH (SRD)		SURRENDERED	Acino Pharma GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001172	Clopidogrel Acino Pharma (SRD)	21/09/2009	#NOMBRE!
84	clopidogrel	EMEA/H/C/002255	Clopidogrel HCS (SRD)	28/10/2010	SURRENDERED	HCS bvba	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002254	Clopidogrel Teva Generics B.V. (EXP)	28/10/2010	0
85	ticagrelor	EMEA/H/C/002303	Possia (SRD)	03/12/2010	SURRENDERED	AstraZeneca AB	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001241	Brilique	03/12/2010	0
86	leflunomide	EMEA/H/C/002356	Leflunomide Teva (EXP)	10/03/2011	EXPIRED	Teva Pharma B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001222	Repso (SRD)	14/03/2011	0
87	pioglitazone	EMEA/H/C/002453	Pioglitazone Krka (SRD)	21/03/2012	SURRENDERED	KRKA, d.d., Novo mesto	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002309	Paglitaz (EXP)	21/03/2012	0
88	octocog alfa	EMEA/H/C/004147	Iblias (SRD)	18/02/2016	SURRENDERED	Bayer AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/003825	Kovaltry	18/02/2016	0
89	salmeterol / fluticasone propionate	EMEA/H/C/004267	Airexar Spiromax (SRD)	18/08/2016	SURRENDERED	Teva B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002752	Aerivio Spiromax (SRD)	18/08/2016	0
90	adalimumab	EMEA/H/C/004373	SOLYMBIC (SRD)	22/03/2017	SURRENDERED	Amgen Europe B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004212	AMGEVITA	21/03/2017	0
91	pemetrexed	EMEA/H/C/004488	Pemetrexed Pfizer (EXP)	24/04/2017	EXPIRED	Pfizer Europe MA EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004306	Pemetrexed ditromethamine Hospira (WD)	withdraw application	#VALEUR!
92	rituximab	EMEA/H/C/004724	Rituzena (SRD)	13/07/2017	SURRENDERED	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004112	Truxima	17/02/2017	4
93	rituximab	EMEA/H/C/004725	Ritemvia (SRD)	13/07/2017	SURRENDERED	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004112	Truxima	17/02/2017	4
94	imatinib	EMEA/H/C/004748	Imatinib Teva B.V. (SRD)	15/11/2017	SURRENDERED	Teva B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002585	Imatinib Teva	07/01/2013	58
95	adalimumab	EMEA/H/C/004866	Halimatoz (SRD)	26/07/2018	SURRENDERED	Sandoz GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004320	Hyrimoz	26/07/2018	0
96	adalimumab	EMEA/H/C/005158	Kromeya (SRD)	02/04/2019	SURRENDERED	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004475	Idacio	02/04/2019	0

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
97	teriparatide	EMEA/H/C/005388	QUTAVINA (SRD)	27/08/2020	SURRENDERED	EuroGenerics Holdings B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005087	LIVOGIVA	27/08/2020	0
98	bevacizumab	EMEA/H/C/005611	Lextemy (SRD)	21/04/2021	SURRENDERED	Mylan IRE Healthcare Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005327	Abevmy	21/04/2021	0
99	olanzapine	EMEA/H/C/000115	Zyprexa	27/09/1996	VALID	Eli Lilly Nederland B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000114	Olansek (SRD)	07/10/1996	0
100	hepatitis a (inactivated) and hepatitis b (rdna) vaccine (adsorbed)	EMEA/H/C/000129	Twinrix Paediatric	10/02/1997	VALID	GlaxoSmithkline Biologicals SA	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000112	Twinrix Adult	19/09/1996	4
101	pramipexole	EMEA/H/C/000134	Mirapexin	23/02/1998	VALID	Boehringer Ingelheim International GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000133	Sifrol	13/10/1997	4
102	irbesartan	EMEA/H/C/000142	Karvea	27/08/1997	VALID	sanofi-aventis groupe	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000141	Aprovel	26/08/1997	0
103	entacapone	EMEA/H/C/000171	Comtan	22/09/1998	VALID	Orion Corporation	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000170	Comtess	16/09/1998	0
104	clopidogrel	EMEA/H/C/000175	Iscover	15/07/1998	VALID	sanofi-aventis groupe	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000174	Plavix	15/07/1998	0
105	telmisartan	EMEA/H/C/000210	Pritor	11/12/1998	VALID	Bayer AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000209	Micardis	16/12/1998	0
106	telmisartan	EMEA/H/C/000211	Kinzalmono	16/12/1998	VALID	Bayer AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000209	Micardis	16/12/1998	0
107		EMEA/H/C/000211	Kinzalmono		VALID	Bayer AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000210	Pritor	11/12/1998	#NOMBRE!
108	irbesartan / hydrochlorothiazide	EMEA/H/C/000222	CoAprovel	15/10/1998	VALID	sanofi-aventis groupe	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000221	Karvezide	16/10/1998	0
109	lamivudine	EMEA/H/C/000242	Zeffix	29/07/1999	VALID	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000107	Epivir	08/08/1996	35
110	efavirenz	EMEA/H/C/000250	Stocrin	28/05/1999	VALID	Merck Sharp & Dohme B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000249	Sustiva	28/05/1999	0
111	olanzapine	EMEA/H/C/000287	Zyprexa Velotab	03/02/2000	VALID	Eli Lilly Nederland B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000115	Zyprexa	27/09/1996	40

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
112	insulin glargine	EMEA/H/C/000309	Toujeo	27/06/2000	VALID	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000284	Lantus	09/06/2000	0
113	desloratadine	EMEA/H/C/000313	Aerius	15/01/2001	VALID	Organon N.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000310	Azomyr	15/01/2001	0
114		EMEA/H/C/000313	Aerius		VALID	Organon N.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000311	Opulis (SRD)	15/01/2001	#NOMBRE!
115		EMEA/H/C/000313	Aerius		VALID	Organon N.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000312	Allex (SRD)	15/01/2001	#NOMBRE!
116	desloratadine	EMEA/H/C/000314	Neoclarityn	15/01/2001	VALID	Organon N.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000310	Azomyr	15/01/2001	0
117		EMEA/H/C/000314	Neoclarityn		VALID	Organon N.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000311	Opulis (SRD)	15/01/2001	#NOMBRE!
118		EMEA/H/C/000314	Neoclarityn		VALID	Organon N.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000312	Allex (SRD)	15/01/2001	#NOMBRE!
119		EMEA/H/C/000314	Neoclarityn		VALID	Organon N.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000313	Aerius	15/01/2001	#NOMBRE!
120	repaglinide	EMEA/H/C/000362	Prandin	29/01/2001	VALID	Novo Nordisk A/S	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000187	NovoNorm	16/08/1998	29
121	parecoxib	EMEA/H/C/000381	Dynastat	22/03/2002	VALID	Pfizer Europe MA EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000380	Xapit (SRD)	22/03/2002	0
122	telmisartan / hydrochlorothiazide	EMEA/H/C/000414	PritorPlus	22/04/2002	VALID	Bayer AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000413	MicardisPlus	19/04/2002	0
123	telmisartan / hydrochlorothiazide	EMEA/H/C/000415	Kinzalkomb	19/04/2002	VALID	Bayer AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000413	MicardisPlus	19/04/2002	0
124		EMEA/H/C/000415	Kinzalkomb		VALID	Bayer AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000414	PritorPlus	22/04/2002	#NOMBRE!
125	insulin human	EMEA/H/C/000428	Mixtard	07/10/2002	VALID	Novo Nordisk A/S	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000427	Actraphane	07/10/2002	0
126	insulin human	EMEA/H/C/000441	Insulatard	07/10/2002	VALID	Novo Nordisk A/S	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000439	Ultratard (SRD)	07/10/2002	0
127		EMEA/H/C/000441	Insulatard		VALID	Novo Nordisk A/S	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000440	Monotard (SRD)	07/10/2002	#NOMBRE!
128	insulin human	EMEA/H/C/000442	Protaphane	07/10/2002	VALID	Novo Nordisk A/S	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000439	Ultratard (SRD)	07/10/2002	0

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
129		EMEA/H/C/000442	Protaphane		VALID	Novo Nordisk A/S	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000440	Monotard (SRD)	07/10/2002	#NOMBRE!
130		EMEA/H/C/000442	Protaphane		VALID	Novo Nordisk A/S	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000441	Insulatard	07/10/2002	#NOMBRE!
131	memantine / memantine hydrochloride	EMEA/H/C/000463	Ebixa	15/05/2002	VALID	H. Lundbeck A/S	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000378	Axura	17/05/2002	0
132	duloxetine	EMEA/H/C/000572	Cymbalta	17/12/2004	VALID	Eli Lilly Nederland B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000545	Yentreve	11/08/2004	4
133		EMEA/H/C/000572	Cymbalta		VALID	Eli Lilly Nederland B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000552	Ariclaim (SRD)	11/08/2004	#NOMBRE!
134	ivabradine	EMEA/H/C/000598	Corlentor	25/10/2005	VALID	Les Laboratoires Servier	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000597	Procoralan	25/10/2005	0
135	epoetin alfa	EMEA/H/C/000726	Epoetin alfa Hexal	28/08/2007	VALID	Hexal AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000725	Binocrit	28/08/2007	0
136	epoetin alfa	EMEA/H/C/000727	Abseamed	28/08/2007	VALID	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000726	Epoetin alfa Hexal	27/08/2007	0
137	sitagliptin	EMEA/H/C/000762	Xelevia	21/03/2007	VALID	Merck Sharp & Dohme B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000722	Januvia	20/03/2007	0
138	amlodipine / valsartan	EMEA/H/C/000774	Copalia	16/01/2007	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000716	Exforge	16/01/2007	0
139	amlodipine / valsartan	EMEA/H/C/000776	Dafiro	16/01/2007	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000716	Exforge	16/01/2007	0
140		EMEA/H/C/000776	Dafiro		VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000774	Copalia	15/01/2007	#NOMBRE!
141		EMEA/H/C/000776	Dafiro		VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000775	Imprida (SRD)	17/01/2007	#NOMBRE!
142	filgrastim	EMEA/H/C/000827	Tevagrastim	15/09/2008	VALID	TEVA GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000826	Biograstim (SRD)	15/09/2008	0
143	sitagliptin / metformin hydrochloride	EMEA/H/C/000862	Velmetia	16/07/2008	VALID	Merck Sharp & Dohme B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000861	Janumet	16/07/2008	0

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
144	mycophenolate mofetil	EMEA/H/C/000884	Myfenax	21/02/2008	VALID	Teva B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000882	Mycophenolate mofetil Teva	21/02/2008	0
145	sitagliptin / metformin hydrochloride	EMEA/H/C/000896	Efficib	16/07/2008	VALID	Merck Sharp & Dohme B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000861	Janumet	16/07/2008	0
146	filgrastim	EMEA/H/C/000918	Filgrastim Hexal	06/02/2009	VALID	Hexal AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000917	Zarzio	06/02/2009	0
147	clopidogrel	EMEA/H/C/000975	Clopidogrel Zentiva	16/07/2008	VALID	Zentiva k.s.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000974	Clopidogrel BMS (SRD)	16/07/2008	0
148	vildagliptin / metformin hydrochloride	EMEA/H/C/001050	Icandra	01/12/2008	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001049	Zomarist	30/11/2008	0
149	vildagliptin	EMEA/H/C/001051	Xiliarx	19/11/2008	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001048	Jalra	19/11/2008	0
150	clopidogrel	EMEA/H/C/001053	Clopidogrel Teva	28/07/2009	VALID	Teva B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001052	Clopidogrel Teva Pharma (WD)	Withdrawned application	#VALEUR!
151	repaglinide	EMEA/H/C/001066	Repaglinide Krka	04/11/2009	VALID	KRKA, d.d., Novo mesto	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001065	Enyglid	13/10/2009	0
152	repaglinide	EMEA/H/C/001067	Repaglinide Teva	29/06/2009	VALID	Teva B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001065	Enyglid	13/10/2009	#NOMBRE!
153		EMEA/H/C/001067	Repaglinide Teva		VALID	Teva B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001066	Repaglinide Krka	03/11/2009	#NOMBRE!
154	olanzapine	EMEA/H/C/001086	Olanzapine Glenmark Europe	03/12/2009	VALID	Glenmark Arzneimittel GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001085	Olanzapine Glenmark	03/12/2009	0
155	olanzapine	EMEA/H/C/001087	Olazax	11/12/2009	VALID	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001085	Olanzapine Glenmark	03/12/2009	0
156		EMEA/H/C/001087	Olazax		VALID	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001086	Olanzapine Glenmark Europe	03/12/2009	#NOMBRE!
157	olanzapine	EMEA/H/C/001088	Olazax Disperzi	10/12/2009	VALID	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001085	Olanzapine Glenmark	03/12/2009	0
158		EMEA/H/C/001088	Olazax Disperzi		VALID	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001086	Olanzapine Glenmark Europe	03/12/2009	#NOMBRE!

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
159	pantoprazole	EMEA/H/C/001098	SOMAC Control	12/06/2009	VALID	Takeda GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001013	PANTOZOL Control	11/06/2009	0
160		EMEA/H/C/001098	SOMAC Control		VALID	Takeda GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001097	CONTROLOC Control	11/06/2009	#NOMBRE!
161	amlodipine / valsartan / hydrochlorothiazide	EMEA/H/C/001159	Copalia HCT	04/11/2009	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001068	Exforge HCT	15/10/2009	0
162	amlodipine / valsartan / hydrochlorothiazide	EMEA/H/C/001160	Dafiro HCT	04/11/2009	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001068	Exforge HCT	15/10/2009	0
163		EMEA/H/C/001160	Dafiro HCT		VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001159	Copalia HCT	03/11/2009	#NOMBRE!
164	clopidogrel	EMEA/H/C/001189	Clopidogrel Viatris	16/10/2009	VALID	Viatris Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001059	Grepid	03/11/2009	0
165	silodosin	EMEA/H/C/001209	Silodyx	29/01/2010	VALID	Recordati Ireland Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001092	Urorec	29/01/2010	0
166	indacaterol	EMEA/H/C/001210	Oslif Breezhaler	30/11/2009	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001114	Onbrez Breezhaler	29/11/2009	0
167	indacaterol	EMEA/H/C/001211	Hirobriz Breezhaler	30/11/2009	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001114	Onbrez Breezhaler	29/11/2009	0
168		EMEA/H/C/001211	Hirobriz Breezhaler		VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001210	Oslif Breezhaler	29/11/2009	#NOMBRE!
169	ibandronic acid	EMEA/H/C/002367	Ibandronic acid Sandoz	26/07/2011	VALID	Sandoz GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002025	Iasibon	21/01/2011	6
170	glycopyrronium	EMEA/H/C/002690	Tovanor Breezhaler	28/09/2012	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002430	Seebri Breezhaler	28/09/2012	0
171	glycopyrronium bromide	EMEA/H/C/002691	Enurev Breezhaler	28/09/2012	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002430	Seebri Breezhaler	28/09/2012	0
172	aclidinium	EMEA/H/C/002706	Bretaris Genuair	20/07/2012	VALID	AstraZeneca AB	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002211	Eklira Genuair	20/07/2012	0

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
173	infliximab	EMEA/H/C/002778	Inflectra	10/09/2013	VALID	Pfizer Europe MA EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002576	Remsima	10/09/2013	0
174	diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis b (rdna), poliomyelitis (inact.) and haemophilus type b conjugate vaccine (adsorbed)	EMEA/H/C/002796	Hexyon	17/04/2013	VALID	Sanofi Pasteur Europe	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002702	Hexacima	17/04/2013	0
175	alemtuzumab	EMEA/H/C/003718	Lemtrada	12/09/2013	VALID	Sanofi Belgium	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002632	Lemtrada (WD)	12/09/2013	0
176	umeclidinium / vilanterol	EMEA/H/C/003754	Laventair Ellipta	08/05/2014	VALID	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002751	Anoro Ellipta	08/05/2014	0
177	indacaterol / glycopyrronium	EMEA/H/C/003755	Xoterna Breezhaler	19/09/2013	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002679	Ultibro Breezhaler	19/09/2013	0
178	budesonide / formoterol	EMEA/H/C/003890	BiResp Spiromax	28/04/2014	VALID	Teva Pharma B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002348	DuoResp Spiromax	28/04/2014	0
179	aclidinium / formoterol fumarate dihydrate	EMEA/H/C/003969	Brimica Genuair	19/11/2014	VALID	AstraZeneca AB	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/003745	Duaklir Genuair	19/11/2014	0
180	clopidogrel	EMEA/H/C/004006	Clopidogrel ratiopharm	19/02/2015	VALID	Teva B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001053	Clopidogrel Teva	27/07/2009	66
181	pregabalin	EMEA/H/C/004070	Pregabalin Sandoz GmbH	19/06/2015	VALID	Sandoz GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004010	Pregabalin Sandoz	19/06/2015	0
182	pregabalin	EMEA/H/C/004078	Pregabalin Mylan	25/06/2015	VALID	Mylan Pharmaceuticals Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/003962	Pregabalin Mylan Pharma (SRD)	25/06/2015	0
183	enoxaparin sodium	EMEA/H/C/004264	Inhixa	15/09/2016	VALID	Techdow Pharma Netherlands B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/003795	Thorinane (EXP)	14/09/2016	0

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
184	teriparatide	EMEA/H/C/004368	Movymia	11/01/2017	VALID	STADA Arzneimittel AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/003916	Terrosa	04/01/2017	0
185	ciclosporin	EMEA/H/C/004411	Verkazia	06/07/2018	VALID	Santen Oy	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002066	IKERVIS	19/03/2015	39
186	emtricitabine / tenofovir disoproxil	EMEA/H/C/004686	Emtricitabine/tenofovir disoproxil Krka d.d.	28/04/2017	VALID	KRKA, d.d., Novo mesto	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004215	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka	09/12/2016	4
187	rituximab	EMEA/H/C/004723	Blitzima	13/07/2017	VALID	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004112	Truxima	17/02/2017	4
188	bevacizumab	EMEA/H/C/004728	MVASI	15/01/2018	VALID	Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004360	KYOMARC	Withdrawned application	#VALEUR!
189	rituximab	EMEA/H/C/004729	Riximyo	15/06/2017	VALID	Sandoz GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/003903	Rixathon	15/06/2017	0
190	fluticasone furoate / umeclidinium / vilanterol	EMEA/H/C/004781	Elebrato Ellipta	15/11/2017	VALID	GlaxoSmithKline Trading Services Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004363	Trelegy Ellipta	15/11/2017	0
191	adalimumab	EMEA/H/C/004865	Hefiya	26/07/2018	VALID	Sandoz GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004320	Hyrimoz	26/07/2018	0
192	budesonide / formoterol fumarate dihydrate	EMEA/H/C/004882	Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V.	03/04/2020	VALID	Teva Pharma B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002348	DuoResp Spiromax	28/04/2014	71
193	darunavir	EMEA/H/C/004891	Darunavir Krka d.d.	18/01/2018	VALID	KRKA, d.d., Novo mesto	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004273	Darunavir Krka	26/01/2018	0
194	pegfilgrastim	EMEA/H/C/005312	Cegfila	19/12/2019	VALID	Mundipharma Corporation (Ireland) Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004700	Pelmeg	20/11/2018	12
195	drospirenone / estetrol	EMEA/H/C/005382	Lydisilka	19/05/2021	VALID	Estetra SRL	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005336	Drovelis	19/05/2021	0
196	dasatinib	EMEA/H/C/005446	Dasatinib Accord	24/03/2022	VALID	Accord Healthcare S.L.U.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005317	Dasatinib Accordpharma	24/03/2022	0

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
197	indacaterol / mometasone furoate	EMEA/H/C/005516	Bemrist Breezhaler	30/05/2020	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005067	Atectura Breezhaler	30/05/2020	0
198	indacaterol / glycopyrronium / mometasone	EMEA/H/C/005518	Zimbus Breezhaler	03/07/2020	VALID	Novartis Europharm Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005061	Enerzair Breezhaler	03/07/2020	0
199	bevacizumab	EMEA/H/C/005556	Oyavas	26/03/2021	VALID	STADA Arzneimittel AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005286	Alymsys	26/03/2021	0
200	salmeterol / fluticasone propionate	EMEA/H/C/005591	BroPair Spiromax	26/03/2021	VALID	Teva B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004881	Seffalair Spiromax	26/03/2021	0
201	bevacizumab	EMEA/H/C/005640	Onbevzi	11/01/2021	VALID	Samsung Bioepis NL B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005106	Aybintio	19/08/2020	4
202	lenalidomide	EMEA/H/C/005729	Lenalidomide Krka d.d.	11/02/2021	VALID	KRKA, d.d., Novo mesto	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005348	Lenalidomide Krka	11/02/2021	0
203	lenalidomide	EMEA/H/C/005734	Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto	11/02/2021	VALID	KRKA, d.d., Novo mesto	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005348	Lenalidomide Krka	11/02/2021	0
204	adalimumab	EMEA/H/C/005947	Libmyris	12/11/2021	VALID	STADA Arzneimittel AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005548	Hukyndra	15/11/2021	0
205	dimethyl fumarate	EMEA/H/C/006039	Dimethyl fumarate Neuraxpharm	13/05/2022	VALID	Laboratorios Lesvi S.L.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005955	Dimethyl fumarate Polpharma	13/05/2022	0

Annexe 5

	A	B	C	D	E	F	G	H
223	Soumission duplicate retirée avant approbation							
224	Product INN	Product Number	Product Name	Product Status	MAA/MAH	Relationship	Related - Product Number	Related - Product Name
225	adalimumab	EMEA/H/C/005253	FYZOCLAD (WD)	WITHDRAWN	Pfizer Europe MA EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004879	Amsparity
226	alosetron	EMEA/H/C/000340	Alosetron Glaxo Group Ltd (WD)	WITHDRAWN	Glaxo Group Ltd.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000339	Lotronex (WD)
227	alosetron	EMEA/H/C/000341	Velinos (WD)	WITHDRAWN	Glaxo Group Ltd.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000339	Lotronex (WD)
228	alosetron	EMEA/H/C/000342	Sinvelar (WD)	WITHDRAWN	Glaxo Group Ltd.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000339	Lotronex (WD)
229	anakinra	EMEA/H/C/000364	Amceptor (WD)	WITHDRAWN	Amgen Europe B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000363	Kineret
230	budesonide / formoterol	EMEA/H/C/003889	DuoResp Spiromax Teva (WD)	WITHDRAWN	Teva Pharma B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002348	DuoResp Spiromax
231	budesonide / formoterol	EMEA/H/C/003920	DuoResp Spiromax Teva Pharma B.V. (WD)	WITHDRAWN	Teva Pharma B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002348	DuoResp Spiromax
232	budesonide / formoterol	EMEA/H/C/003921	BiResp Spiromax Teva (WD)	WITHDRAWN	Teva Pharma B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002348	DuoResp Spiromax
233	desloratadine	EMEA/H/C/002461	Desloratadine Krka (WD)	WITHDRAWN	KRKA, d.d., Novo mesto	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002310	Dasselta
234	dimethyl fumarate	EMEA/H/C/006042	Dimherity (WD)	WITHDRAWN	Sandoz GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005955	Dimethyl fumarate Polpharma

	A	B	C	D	E	F	G	H
235	epoetin theta	EMEA/H/C/001035	ratioepo (WD)	WITHDRAWN	ratiopharm GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001033	Eporatio
236	ibandronic acid	EMEA/H/C/002366	Ibandronic Acid Hexal (WD)	WITHDRAWN	Hexal AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002025	Iasibon
237	idebenone	EMEA/H/C/005123	Puldysa	WITHDRAWN	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/003834	Raxone
238	linagliptin	EMEA/H/C/002472	Trajenta (WD)	WITHDRAWN	Boehringer Ingelheim International GmbH	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002471	Linagliptin Boehringer Ingelheim Pharma (WD)
239	metrifonate	EMEA/H/C/000215	Metrifonate Bayer (WD)	WITHDRAWN	Bayer Healthcare AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000214	Memobay (WD)
240	omapatrilat	EMEA/H/C/000344	Frelast (WD)	WITHDRAWN	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000343	Vanlev (WD)
241	pegfilgrastim	EMEA/H/C/000421	Pegneupogen (WD)	WITHDRAWN	Amgen Europe B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000420	Neulasta
242	pegfilgrastim	EMEA/H/C/004342	Cavoley (WD)	WITHDRAWN	STADA Arzneimittel AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004023	Efgratin (WD)
243	pegfilgrastim	EMEA/H/C/005008	Cavoley (WD)	WITHDRAWN	STADA Arzneimittel AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004789	Efgratin (WD)
244	repaglinide	EMEA/H/C/001145	Repaglinide SUN (WD)	WITHDRAWN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001065	Enyglid

	A	B	C	D	E	F	G	H
245	repaglinide	EMEA/H/C/001145	Repaglinide SUN (WD)	WITHDRAWN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001066	Repaglinide Krka
246	repaglinide	EMEA/H/C/001145	Repaglinide SUN (WD)	WITHDRAWN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/001067	Repaglinide Teva
247	rituximab	EMEA/H/C/005387	LEXTEMY (WD)	WITHDRAWN	Mabion Spolka Akcyjna	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/004807	Rexeful (WD)
248	roflumilast	EMEA/H/C/000590	Quopair (WD)	WITHDRAWN	Altana Pharma AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000589	Daxas (WD)
249	roflumilast	EMEA/H/C/000591	Roflumilast Altana (WD)	WITHDRAWN	Altana Pharma AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000589	Daxas (WD)
250	sorafenib	EMEA/H/C/000708	Xarelto (WD)	WITHDRAWN	Bayer Healthcare AG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000690	Nexavar
251	strontium ranelate / colecalciferol	EMEA/H/C/002756	ISSARLOS (WD)	WITHDRAWN	Les Laboratoires Servier	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/002593	DITELOS (WD)
252	tadalafil	EMEA/H/C/000446	Tadalafil Eli Lilly and Company Ltd (WD)	WITHDRAWN	Lilly ICOS Ltd.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000436	Cialis
253	tasosartan	EMEA/H/C/000189	Tovertan (WD)	WITHDRAWN	Wyeth Research (UK) Ltd.	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000188	Anazor (WD)
254	thalidomide	EMEA/H/C/000484	Thalomid (WD)	WITHDRAWN	Pharmion Ltd	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000483	Thalidomide Pharmion (ENL) (WD)

	A	B	C	D	E	F	G	H
255	trastuzumab	EMEA/H/C/005883	Tuzequiva (WD)	WITHDRAWN	Prestige Biopharma Belgium	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/005066	TUZNUE
256	valdecoxib	EMEA/H/C/000433	Valdecoxib Pfizer Ltd. (WD)	WITHDRAWN	Pfizer Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000431	Bextra (SRD)
257	valdecoxib	EMEA/H/C/000433	Valdecoxib Pfizer Ltd. (WD)	WITHDRAWN	Pfizer Limited	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000432	Valdyn (SRD)
258	valdecoxib	EMEA/H/C/000438	Valdecoxib Pharmacia Europe EEIG (WD)	WITHDRAWN	Pharmacia Europe EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000431	Bextra (SRD)
259	valdecoxib	EMEA/H/C/000438	Valdecoxib Pharmacia Europe EEIG (WD)	WITHDRAWN	Pharmacia Europe EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000432	Valdyn (SRD)
260	valdecoxib	EMEA/H/C/000438	Valdecoxib Pharmacia Europe EEIG (WD)	WITHDRAWN	Pharmacia Europe EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000433	Valdecoxib Pfizer Ltd. (WD)
261	valdecoxib	EMEA/H/C/000438	Valdecoxib Pharmacia Europe EEIG (WD)	WITHDRAWN	Pharmacia Europe EEIG	DUPLICATE_OF	EMEA/H/C/000437	Valdyn (SRD)

Annexe 6

Module2 - 1

```
Sub feuildateammdci()
Dim i As Integer 'déclaration variable
Dim dci As String
Dim ligne As String
Dim nombredci As Integer
Dim nbfeuille As Integer
Dim derniereligne feuilledci As Integer
Dim anciennedate As Date
Dim nouvelledate As Date
Dim avantderniereligne feuilledci As Integer
Dim diffdedate As Long
Dim diffdedatej As Long
Dim validation As String
Dim nbf As Integer
'modifier la valeur de nb en fonction du nombre de dci

Worksheets("feuilledatepremierammpardci").Activate

nbf = Worksheets("feuilledatepremierammpardci").UsedRange.Rows.Count 'compte le nombre de dci
nbf = 1062 'pour eviter bug de derniere ligne
MsgBox nbf

For i = 2 To nbf 'de 2 ou de 1 ?? a vérifier
 dci = Worksheets("feuilledatepremierammpardci").Cells(i, 1)
 Worksheets(dci).Activate 'se place sur la feuille du dci

 derniereligne feuilledci = Worksheets(dci).UsedRange.Rows.Count 'trouver le nbr de ligne dans la fe
uille (attention il faudra donc ajouter 1 car une ligne vide au début)
 derniereligne feuilledci = derniereligne feuilledci + 1
 'Cells(derniereligne feuilledci, 6).Select 'se place à la derniere ligne du dci
 avantderniereligne feuilledci = derniereligne feuilledci - 1


 'comparaison

 anciennedate = Cells(derniereligne feuilledci, 6)
 nouvelledate = Cells(avantderniereligne feuilledci, 6) 'fixe la derniere date et l'avant derniere

 diffdedatej = DateDiff("d", anciennedate, nouvelledate) 'calcul periode en jour

 'verifie statut
 validation = Worksheets(dci).Cells(derniereligne feuilledci, 5)

 If validation = "Refused" Then
  Worksheets("feuilledatepremierammpardci").Cells(i, 6) = "Refused"
 ElseIf validation = "Authorised" Then
  Worksheets("feuilledatepremierammpardci").Cells(i, 6) = "Authorised"
 ElseIf validation = "Withdrawn" Then
  Worksheets("feuilledatepremierammpardci").Cells(i, 6) = "Withdrawn"
 End If

 'compare


 Worksheets("feuilledatepremierammpardci").Cells(i, 4) = anciennedate 'inscrit la date d'AMM la plu
s ancienne (amm initiale)
 Worksheets("feuilledatepremierammpardci").Cells(i, 5) = nouvelledate 'inscrit la date d'AMM la plu
s nouvelle (duplicate)



Next

Worksheets("feuilledatepremierammpardci").Activate
End Sub

Sub detectionduplicatefinal()
Dim i As Integer 'déclaration variable
Dim dci As String
Dim ligne As String
Dim nombredci As Integer
Dim nbfeuille As Integer
Dim derniereligne feuilledci As Integer
Dim anciennedate As Date
Dim nouvelledate As Date
Dim avantderniereligne feuilledci As Integer
Dim diffdedate As Long
```

Module2 - 2

```
Dim diffdedatej As Long
Dim validation As String
Dim nbf As Integer
'modifier la valeur de nb en fonction du nombre de dci

Worksheets("Feuil2").Activate

nbf = Worksheets("Feuil2").UsedRange.Rows.Count 'compte le nombre de dci
nbf = 1062 'pour eviter bug de derniere ligne
MsgBox nbf

For i = 2 To nbf 'de 2 ou de 1 ?? a vérifier
 dci = Worksheets("Feuil2").Cells(i, 1)
 Worksheets(dci).Activate 'se place sur la feuille du dci

 derniereligne feuilledci = Worksheets(dci).UsedRange.Rows.Count 'trouver le nbr de ligne dans la fe
uille (attention il faudra donc ajouter 1 car une ligne vide au début)
 derniereligne feuilledci = derniereligne feuilledci + 1
 'Cells(derniereligne feuilledci, 6).Select 'se place à la derniere ligne du dci
 avantderniereligne feuilledci = derniereligne feuilledci - 1


 'comparaison

 ancienne date = Cells(derniereligne feuilledci, 6)
 nouvelle date = Cells(avantderniereligne feuilledci, 6) 'fixe la derniere date et l'avant derniere

 diffdedatej = DateDiff("d", ancienne date, nouvelle date) 'calcul periode en jour

 'verifie statut
 validation = Worksheets(dci).Cells(derniereligne feuilledci, 5)

 If validation = "Refused" Then
  Worksheets("Feuil2").Cells(i, 6) = "Refused"
 ElseIf validation = "Authorised" Then
  Worksheets("Feuil2").Cells(i, 6) = "Authorised"
 ElseIf validation = "Withdrawn" Then
  Worksheets("Feuil2").Cells(i, 6) = "Withdrawn"
 End If

 'compare
 If diffdedatej > 90 And diffdedatej <= 3650 Then  'compare si moins de 10 ans
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 2) = "duplicate" 'si oui inscrit duplicate
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 3) = diffdedatej 'inscrit la periode
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 4) = ancienne date 'inscrit la date d'AMM la plus ancienne (amm in
itiale)
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 5) = nouvelle date 'inscrit la date d'AMM la plus nouvelle (duplic
ate)

 ElseIf diffdedatej > 0 And diffdedatej <= 90 Then 'compare si meme jour
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 2) = "duplicate initial" 'si oui inscrit duplicate initial
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 3) = diffdedatej 'inscrit la periode en jour
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 4) = ancienne date 'inscrit la date d'AMM la plus ancienne (amm in
itiale)
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 5) = nouvelle date 'inscrit la date d'AMM la plus nouvelle (duplic
ate)

 ElseIf diffdedatej = 0 Then 'compare si meme jour
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 2) = "duplicate initial" 'si oui inscrit duplicate initial
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 3) = diffdedatej 'inscrit la periode en jour
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 4) = ancienne date 'inscrit la date d'AMM la plus ancienne (amm in
itiale)
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 5) = nouvelle date 'inscrit la date d'AMM la plus nouvelle (duplic
ate)

 End If

Next

Worksheets("Feuil2").Activate
End Sub



Sub ecrirerefuser()
Dim i As Integer 'déclaration variable
Dim dci As String
```

Module2 - 3

```
Dim ligne As String
Dim nombredci As Integer
Dim nbfeuille As Integer
Dim derniereligne feuilledci As Integer
Dim anciennedate As Date
Dim nouvelledate As Date
Dim avantderniereligne feuilledci As Integer
Dim diffdedate As Long
Dim diffdedatej As Long
Dim validation As String

nombredci = Worksheets("Feuil2").UsedRange.Rows.Count 'compte le nombre de dci
nbfeuille = nombredci

For i = 1 To nbfeuille 'de 2 ou de 1 ?? a vérifier
 dci = Worksheets("Feuil2").Cells(i, 1)
 'Worksheets(dci).Activate 'se place sur la feuille du dci
 derniereligne feuilledci = Worksheets(dci).UsedRange.Rows.Count 'trouver le nbr de ligne dans la fe
uille (attention il faudra donc ajouter 1 car une ligne vide au début)
 derniereligne feuilledci = derniereligne feuilledci + 1 'car une ligne vide dans chaque feuille
 'Cells(derniereligne feuilledci, 6).Select 'se place à la derniere ligne du dci
 avantderniereligne feuilledci = derniereligne feuilledci - 1
 validation = Worksheets(dci).Cells(derniereligne feuilledci, 5)

  If validation = "Refused" Then
  Worksheets("Feuil2").Cells(i, 8) = "Refused"
  End If

Next

Worksheets("Feuil2").Activate

End Sub

Sub compterduplicatedraft()

Dim i As Integer 'déclaration variable
Dim dci As String
Dim ligne As String
Dim nombredci As Integer
Dim nbfeuille As Integer
Dim derniereligne feuilledci As Integer
Dim anciennedate As Date
Dim nouvelledate As Date
Dim avantderniereligne feuilledci As Integer
Dim diffdedate As Long
Dim diffdedatej As Long
Dim validation As String


nombredci = Worksheets("Feuil2").UsedRange.Rows.Count 'compte le nombre de dci

For i = 1 To nombredci
 dci = Worksheets("Feuil2").Cells(i, 1)
 derniereligne feuilledci = Worksheets(dci).UsedRange.Rows.Count 'trouver le nbr de ligne dans la fe
uille (attention il faudra donc ajouter 1 car une ligne vide au début)
 derniereligne feuilledci = derniereligne feuilledci + 1 'car la premier eligne est vide
 'Cells(derniereligne feuilledci, 6).Select 'se place à la derniere ligne du dci
 avantderniereligne feuilledci = derniereligne feuilledci - 1


 'debut code amm refuse

 validation = Worksheets(dci).Cells(derniereligne feuilledci, 5)
 If validation = "Refused" Then
  Worksheets("Feuil2").Cells(i, 8) = "Refused"
 End If

 'fin code amm refuse

 'début partie comaparaison pour amm

 anciennedate = Cells(derniereligne feuilledci, 6)
 nouvelledate = Cells(avantderniereligne feuilledci, 6) 'fixe la derniere date et l'avant derniere

 diffdedatej = DateDiff("d", anciennedate, nouvelledate) 'calcul periode en jour
```

```
 'debut if moins de 10 ans
 If diffdedatej > 90 And diffdedatej <= 3650 Then  'compare si moins de 10 ans
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 2) = "duplicate" 'si oui inscrit duplicate
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 3) = diffdedatej 'inscrit la periode
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 4) = nouvelledate 'inscrit la date d'AMM la plus nouvelle (duplic
ate)
 End If
 'fin if moins de 10 ans
 'debut if entre 0 et 3 mois
 If diffdedatej > 0 And diffdedatej <= 90 Then 'compare si meme jour
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 5) = "duplicate initial" 'si oui inscrit duplicate initial
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 6) = diffdedatej 'inscrit la periode en jour
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 7) = anciennedate 'inscrit la date d'AMM la plus ancienne
 End If
 'fin if entre 0 et 3 mois
 'debut if duplicate initial
 If diffdedatej = 0 Then 'compare si meme jour
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 5) = "duplicate initial" 'si oui inscrit duplicate initial
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 6) = diffdedatej 'inscrit la periode en jour
    Worksheets("Feuil2").Cells(i, 7) = anciennedate 'inscrit la date d'AMM la plus ancienne
 End If
 'fin if duplicate initial

 'fin if global
Next


End Sub


Sub creerlistedcifinale()

Dim i As Integer 'déclaration variable
Dim dci As String
Dim ligne As String
Dim derniereLigne As Integer


Worksheets("Feuil1").Activate
nbfeuille = Cells(2, 14)

For i = 2 To nbfeuille
dci = Worksheets("Feuil1").Cells(i, 7)

 If Not IsError(Application.Match(dci, Sheets("Feuil2").Range("A:A"), 0)) Then
  ligne = Application.Match(dci, Sheets("Feuil2").Range("A:A"), 0)
 Else
   Worksheets("Feuil2").Activate
   derniereLigne = Cells(Rows.Count, 1).End(xlUp).Row
   derniereLigne = derniereLigne + 1
   Cells(derniereLigne, 1) = dci
 End If

Next

End Sub
Sub verifierduplicateinitial()

'Objectif: remplir le tableau avec dci où est affiché vrai si après avoir regardé
'la date du premier AMM, un deuxième AMM a été délivré dans les 2 ans après la premier

'boucle qui va rentrer dans la feuille correspondant au dci


Dim i As Integer 'déclaration variable
Dim j As Integer
Dim boucle As Integer
Dim reponse As Boolean
Dim comparateur As Integer
Dim dci As String
Dim nbfeuille As Integer
Dim nbLignes As Long
Dim Response As String


'recuperer nbfeuille
```

Module2 - 5

```
Worksheets("Feuil1").Activate
nbfeuille = Cells(2, 14)

For i = 2 To nbfeuille
    dci = Worksheets("Feuil1").Cells(i, 7)
    Worksheets("Feuil2").Activate
    Response = Range(Cells(1, 1), Cells(1, nbfeuille)).Find(dci)
    If Response = dci Then 'Si il y a un dci déjà trouvé
    Worksheets(dci).Activate

    'calcule le nombre de ligne dans une feuille de dci

    Range("A2").Select
    nbLignes = Range("A2", Selection.End(xlDown)).Cells.Count

    Worksheets("Feuil2").Activate
    Cells(i, 1) = nbLignes

    'Min = WorksheetFunction.Min(sh.Columns(9))


    'For j = 2 To nbLignes 'fait une boucle pour chaque ligne
     '    reponse = False

     '   If minimum - Cells(j, 9) <= 700 Then 'trouver les coordonnées du minimum mais aussi il fau
t trouver un moyen d'exclure le minimum...
      '      reponse = True
       '     Exit For

    'Next

' Next

End Sub


Sub creerlistedci()

'objectif creer liste dci

'creer une feuille pour liste dci
'Sheets.Add(before:=Worksheets(1)).Name = "Duplicate premières années"
'ligne precedente mis en commentaire car la suite sera sur la feuille "feuil2"
'creer une colonne avec liste dci en colonne A

Dim i As Integer 'déclaration variable
Dim dci As String
Dim nbfeuille As Integer

'recuperer nbfeuille

Worksheets("Feuil1").Activate
nbfeuille = Cells(2, 14)

Worksheets("Feuil2").Activate
For i = 2 To nbfeuille
    dci = Worksheets("Feuil1").Cells(i, 7)
    Cells(i, 1) = dci
Next

End Sub

Sub copierlignedci()

Dim nbfeuille As Integer
Dim dci As String
Dim i As Integer
Dim nomfeuille As String
Dim feuilledci As Worksheet


Worksheets("Feuil1").Activate
nbfeuille = Cells(2, 14)

For i = 2 To nbfeuille
 dci = Cells(i, 7)
 Worksheets("Feuil1").Range(Cells(i, 1), Cells(i, 11)).Copy 'on copie notre ligne
```

```
 Worksheets(dci).Activate 'on se met sur la page de notre dci
 Range("A1").Offset(1, 0).EntireRow.Insert 'on colle notre ligne copié
 Worksheets("Feuil1").Activate 'on se remet sur la page principale

Next

End Sub

Sub creefeuille()

Dim nbfeuille As Integer
Dim i As Integer
Dim dci As String


Worksheets("Feuil1").Activate
nbfeuille = Cells(2, 14)

For i = 2 To nbfeuille
    dci = Cells(i, 7)
    If FeuilleExiste(dci) = False Then
    Sheets.Add(after:=Worksheets(Worksheets.Count())).Name = dci
    Worksheets("Feuil1").Activate
    End If
Next


End Sub

Public Function FeuilleExiste(FeuilleAVerifier As String) As Boolean
'fonction qui vérifie si la "FeuilleAVerifier" existe dans le Classeur actif
'par Excel-Malin.com ( https://excel-malin.com )

On Error GoTo SiErreur
Dim Feuille

    FeuilleExiste = False
    For Each Feuille In Sheets
        If UCase(Feuille.Name) = UCase(FeuilleAVerifier) Then
            FeuilleExiste = True
            Exit Function
        End If
    Next Feuille
Exit Function

SiErreur:
    FeuilleExiste = CVErr(xlErrNA)
End Function
```

Annexe 7

EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

Consumer goods
Pharmaceuticals
Head of Unit

Brussels, 30.03.2010
ENTR/F/2/RSR es D(2009) 380166

Re: Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications

The requests for duplicate marketing authorisations under Article 82(1) of Regulation (EC) No 726/2004 have increased steadily and this is a trend that is likely to continue in the future as the use of the centralised procedure rises.

A close collaboration between the Agency and the Commission on this issue is required given the Agency's role in the context of validation of applications and to provide general advice to applicants and the Commission's role authorising the submission of duplicate applications and granting the relevant marketing authorisations. In order to facilitate this collaboration and to ensure a smooth implication of Article 82(1), we believe it is important to communicate to you the criteria that are applied when dealing with requests for authorisations to submit a duplicate marketing authorisation application. The publication of these criteria will also contribute to create more transparency and predictability for the stakeholders concerned.

In addition, it is important to ensure that the possibility to obtain a duplicate marketing under certain conditions is not misused. The overall objectives of preserving public health and harmonisation of centrally authorised products are particularly relevant when assessing the conditions for granting a duplicate marketing authorisation under Article 82 the Regulation.

A. Validation of duplicate marketing authorisation applications by the Agency.

Applications for marketing authorisations, including duplicates, are submitted to the European Medicines Agency. In connection with the validation of a duplicate marketing authorisation, the following elements should be checked by the Agency:

- That the duplicate application is submitted by the same applicant that has submitted the marketing authorisation/application that is being duplicated (hereafter "original marketing authorisation/application"). Further clarifications of this requirement are laid down in Section C.1.

- That the original marketing authorisation is valid. Further clarifications of this requirement are laid down in Section C.2. This step does not apply in case of duplicate applications that are submitted in parallel with the original marketing authorisation application (*i.e.* in cases where the application for the original marketing authorisation is still pending).

- That the duplicate marketing authorisation application is a "true duplicate" of the original marketing authorisation application, with the exception of the name of the marketing authorisation holder, the name of the product, and other acceptable differences. Further clarifications of this requirement are laid down in Section C.3.

- In cases where the duplicate marketing authorisation is submitted on the basis of an informed consent application, that there is a letter of consent from the marketing authorisation holder that owns the dossier that is referred to. Further clarifications of this requirement are laid down in Section C.4.

- That an authorisation by the Commission to submit a duplicate marketing authorisation application has been granted. Further clarifications of this requirement are laid down in Section C.5.

B. The Commission's authorisation to submit a duplicate marketing authorisation.

Before an authorisation is granted in accordance with Article 82(1), the Commission services must be satisfied that the relevant conditions are met. It is therefore for the Commission services to verify that:

- the applicant is the "same applicant" as explained in Section C.1; and

- the public health reasons or co-marketing reasons are met. The criteria that are applied are laid down in the Annex to this note.

The letter of authorisation shall specify the following:

- the name of the marketing authorisation holder relevant for the duplicate application;

- the name of the product relevant for the duplicate application;[1]

- that the authorisation is conditional upon the submission being a "true duplicate" of the application/authorisation that is being duplicated. This is because the verification that the dossier is really a "duplicate" of the original application/authorisation must be undertaken by the Agency as the Commission does not receive the marketing authorisation applications;

- in the case of co-marketing reasons, that the evidence of such co-marketing (contract or letter of agreement between the companies) is provided to the Commission at least one month prior to the CHMP issuing its opinion; and

- in the case of duplicates asked on grounds of the existence of patents protecting certain therapeutic indications or pharmaceutical forms, the applicant should be required to provide a commitment letter undertaking to extend the therapeutic indication(s) / pharmaceutical form(s) of the duplicate marketing authorisation as soon as the patent restrictions do not longer exist. Alternatively, the applicant may also commit to withdraw the marketing authorisation with restricted

[1] If the proposed name is not accepted by the Name Review Group of the Agency, the letter of authorisation may be updated as appropriate.

indications/pharmaceutical forms after the relevant patents are no longer in force. The harmonisation of SmPCs across the Union being one of the basic pillars of the centralised procedure, applicants of duplicate marketing authorisations should not market the two products with different indications/ strengths/ pharmaceutical forms in the same country. The commitment letter should be provided with the Marketing Authorisation Application Dossier.

C. Requirements to be checked in any duplicate application.

1. "Same applicant"

When it receives an application for a marketing authorisation, the Agency should verify if the applicant has already applied for a marketing authorisation for that product or if it has already been granted a marketing authorisation for that product. In the affirmative, the Agency will process this application as a duplicate application as provided for under Article 82(1) of Regulation 726/2004. Before issuing an authorisation letter in the framework of Article 82(1) of the Regulation, the Commission services shall also verify that the applicant for the duplicate marketing authorisation is the same applicant that applied for/holds the original marketing authorisation. In both cases, appropriate evidence may be requested to the applicant.

The criteria laid down in the 1998 Communication on the Community marketing authorisation procedures for medicinal products regarding the definition of "same entity" and the criteria laid down in Chapter 2 of the Notice to Applicants in connection with the interpretation of "same applicant" should be followed also in the context of Article 82(1).

Specifically, this means that a company that belongs to the same group of companies, or companies that have entered into an license agreement or have otherwise agreed to the marketing of the relevant medicinal product can apply for a duplicate.

Scenario	In compliance with Article 82(1)?
Applicant is the same that applied for the original marketing authorisation.	yes
Applicant belongs to the same group of companies as the applicant of the original marketing authorisation.	yes
Applicant is an independent company that has agreed (license agreement or other agreement that can be identified) to placing on the market the product with the applicant of the original marketing authorisation.	yes
Applicant is an independent company. There are licence agreements with the marketing authorisation holder of the product in respect	no[2]

[2] This application is to be treated in the framework of Article 6 of Regulation 726/2004.

of which the duplicate is asked but not for the placing on the market of that product (*e.g.* company A and B have an agreement for the placing on the market of products x1, and x2 but duplicate is asked for product x3).	
Applicant is an independent company that has got an agreement to purchase and/or use data from the company that has applied for a marketing authorisation for the product for the first time but there is not an agreement regarding the placing on the market of the product.	no[2]

2. Original marketing authorisation is valid.

The original marketing authorisation to which the duplicate application relates has to be valid at the time of the submission of the duplicate application. Thus, there cannot be a duplicate application in respect of a marketing authorisation that has not been renewed, that has been withdrawn/revoked or that has been suspended, or that has ceased to be valid in accordance with Article 24(5) of Directive 2001/83. Evidence that the original marketing authorisation is valid may be requested to the applicant by the Agency.

3. Duplicate submission is a "true duplicate".[3]

Article 82(1) requires that the duplicate marketing authorisation application is for "that medicinal product". This should be seen in connection with the previous subparagraph which reads "Only one authorisation may be granted to an applicant for a specific medicinal product". This means that the duplicate marketing authorisation has to refer to the specific medicinal product covered by the original marketing authorisation/application (as it stands at the time of submitting the duplicate marketing authorisation application).

In particular, all product-related characteristics in both dossiers should be identical (notably, the pharmaceutical form and the strength) as well as the indications. Data in support of the application such as chemical-pharmaceutical data and bioequivalence studies should also be identical.

---

[3] Article 82(1) is not specific as to the characteristics of the duplicate dossier. It follows that both a full submission and an informed consent submission should be possible. While Article 10c of the Directive refers to "*other* medicinal products possessing the same composition in terms of active substances and the same pharmaceutical form" (emphasis added), it does not specifically preclude its application in the case of duplicates as a pre-requisite for a duplicate application is that it must have the same composition in active substances and the same pharmaceutical form.

The following differences are, however, acceptable:

- Differences in the name of the marketing authorisation holder.

- Differences in the name of the product.

- Different manufacturer or manufacturing site. In case of biological products, a case by case assessment by the Agency may be required.[4]

- Differences in excipients may be acceptable provided the differences are justified (*e.g.* colouring agents).

- A duplicate application may contain more or less indications or pharmaceutical forms than the original application/marketing authorisation when this is necessary to market the product in Member States where a specific indication or pharmaceutical form is protected by patent law.

  However, in order to maintain the harmonisation of the SmPCs, the applicant should be required to provide a commitment letter undertaking to extend the indication/ pharmaceutical form of the duplicate marketing authorisation as soon as the patent restrictions do not longer exist. Alternatively, the applicant may also commit to withdraw the marketing authorisation with restricted indications/pharmaceutical forms after the relevant patents are no longer in force. The commitment letter should be provided with the marketing authorisation application dossier.

4. Letter of consent in the case of an "informed consent application".

In cases where the duplicate application is asked in the form of an informed consent application in accordance with Article 10c, there must be a letter of consent from the marketing authorisation holder that owns the dossier that is referred to.

5. Authorisation by the Commission to submit a duplicate marketing authorisation

While it should be possible for companies requesting a duplicate marketing authorisation to initiate pre-submission activities with the Agency prior to having the Commission's agreement as required under Article 82, prospective applicants are recalled that the duplicate marketing authorisation cannot be granted if an authorisation letter has not been issued by the Commission prior to the CHMP opinion or if any requirements stated therein have not been complied with prior to the CHMP opinion.

It is therefore of the outmost importance that applicants apply for an authorisation letter and provide any information that may be requested in this context in a timely manner and at the latest one month prior to the CHMP opinion.

---

[4] When the products are not considered the same due to differences in manufacturing, the application does not fall under the scope of Article 82 of Regulation 726/2004.

Annex

Assessment of public health and co-marketing reasons by the Commission

1. Public health reasons.

Under Article 82(1), the Commission shall agree to the application for a duplicate if there are objective verifiable reasons relating to public health regarding the availability of medicinal products to health-care professionals and/or patients.

This requires a case by case assessment but arguments that are not linked to the availability of the product cannot be considered.

The most common case in which a duplicate is justified on public health grounds is when there is an indication or pharmaceutical form in the SmPC of the original application/ marketing authorisation that is protected by patent law in one or more Member States. In this context it is noted that Article 11 of Directive 2001/83 specifically allows for the submission of different SmPCs on grounds related to patent law. While this article refers to generic applications the same considerations (*i.e.* the need to ensure availability of the product in the Member States where there is patent protection) are applicable in the case of duplicate applications.

In such cases and in order to maintain the harmonisation of the SmPCs, the applicant should be required to provide a commitment letter undertaking to extend the indication/ pharmaceutical from of the duplicate marketing authorisation as soon as the patent restrictions do not longer exist. Alternatively, the applicant may also commit to withdraw the marketing authorisation with restricted indications/pharmaceutical forms after the relevant patents are no longer in force. The harmonisation of SmPCs across the Union being one of the basic pillars of the centralised procedure, applicants of duplicate marketing authorisations should not to market two products with different indications/ pharmaceutical forms in the same country. The commitment letter should be provided with the marketing authorisation application dossier.

Scenario	In compliance with Article 82(1)?
Patents on indications or pharmaceutical forms.	yes
Pricing and reimbursement considerations.	no
Classification (prescription/ non prescription) considerations.	no
Considerations based on national legislation deemed incompatible with EC law (*e.g.* names).	no

2 Co-marketing reasons

Under Article 82(1), the Commission shall agree to the application for a duplicate if there are co-marketing reasons. A co-marketing arrangement is generally understood as an agreement between two parties to commercialise a specific medical product under different trademarks. It is noted that co-marketing requires the existence of two parties; *i.e.* a request for authorisation under Article 82(1) on co-marketing grounds shall not be accepted when the two marketing entities belong to the same company group. Likewise an application for a duplicate cannot be accepted if the co-marketing partners are already co-marketing (together) the product in the EU (*i.e.* product A is co-marketed by company X and Y and company Y applies for a duplicate marketing authorisation of product A on grounds of co-marketing with company X).

Co-marketing can be limited to one or more Member States or cover the entire EU. It must, however, not lead to partition of the internal market.

In order to grant a duplicate marketing authorisation for co-marketing reasons, it is necessary that the evidence of such co-marketing (contract or letter of agreement between the companies) is provided to the Commission at the latest one month before the CHMP issues its opinion.

Scenario	**In compliance with Article 82(1)?**
Co-marketing with a company of the same group?	no
Co-marketing with another independent company?	yes
Data required.	Name of the co-marketing partner and proof that the envisaged co-marketing for that product will actually take place (*e.g.* contract or letter of agreement between the companies). At the latest, the required evidence must have been received one month prior to the adoption of an opinion by the CHMP.

Annexe 8

Ref. Ares(2011)1044649 - 03/10/2011

EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

Health systems and products
Pharmaceuticals

SANCO/D3/RSR/iv(2011)ddg1.d3. 1137738

Update 1

October 2011

HANDLING OF DUPLICATE MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

The requests for duplicate marketing authorisations under Article 82(1) of Regulation (EC) No 726/2004 have increased steadily and this is a trend that is likely to continue in the future as the use of the centralised procedure rises.

In order to ensure a smooth application of Article 82(1) of the Regulation and to create more transparency and predictability for the stakeholders concerned, a document on the criteria applied regarding the handling of duplicate marketing authorisation applications was made public by the Commission services in March 2010.

That publication has made a very important contribution to transparency and predictability when dealing with requests for authorisations to submit a duplicate marketing authorisation application in the application of Article 82(1) of the Regulation.

The Commission services consider that it is important to maintain the transparency effort and therefore will continue using that document as an instrument to address new questions of interpretation regarding Article 82(1).

The history of the document in Annex II facilitates the identification of the updates.

I. General considerations

A marketing authorisation granted under Regulation 726/2004 empowers the holder to market the medicinal product in the entire EU. In the light of the unique nature and EU dimension of marketing authorisations granted under the centralised procedure, Regulation 726/2004 requires that a single name is used to identify a medicinal product authorised under the centralised procedure.[1] In addition, the Regulation limits the ability of applicants/holders to obtain more than one marketing authorisation per medicinal product (hereafter, "duplicate marketing authorisations"). In particular, Article 82(1) of Directive Regulation 726/2004 provides that

[1] Article 6(1) of Regulation 726/2004.

"Only one authorisation may be granted to an applicant for a specific medicinal product.

However, the Commission shall authorise the same applicant to submit more than one application to the Agency for that medicinal product when there are objective verifiable reasons relating to public health regarding the availability of medicinal products to health-care professionals and/or patients, or for co-marketing reasons."

The assessment whether the conditions of Article 82(1) are met must done case-by-case, having regard to the facts of each application. Nevertheless, prospective applicants should note that the second subparagraph of Article 82(1) constitutes a derogation from the general rule contained in the first subparagraph and should be therefore subject to a restrictive interpretation. In addition, the overall objectives of preserving public health and the harmonisation of centrally authorised products must also play an important role.

II. Marketing authorisation applications under the scope of Article 82(1).

Article 82(1) of Regulation 726/2004 concerns marketing authorisation applications submitted by an applicant regarding a medicinal product in respect of which a marketing authorisation has already been granted to him under the centralised procedure.

A marketing authorisation for a medicinal product that is different to a previously authorised product is outside the scope of Article 82(1) and, therefore, cannot be considered as a duplicate. This means that any such application could not benefit from any fee reduction that may be applicable for duplicates but, in turn, it would not need to be assessed under Article 82(1).

In contrast, a marketing authorisation application for a medicinal product that has already been granted a marketing authorisation under the centralised procedure falls under Article 82(1) if the applicant is the same that holds that marketing authorisation. This application could qualify for a fee reduction that may be applicable for duplicates but, in turn, it could only be granted if the conditions under Article 82(1) are met.

To assess whether an application refers to a specific medicinal product that has already been granted a marketing authorisation, and therefore whether an application for a marketing authorisation falls under the scope of Article 82(1), the composition in active substance(s) and the pharmaceutical form should be considered. In particular, the Communication on the Community marketing authorisation procedures for medicinal products[2] provides that any medicinal product with the same qualitative and quantitative composition in active substance (*i.e.* the same strength) and the same pharmaceutical form are to be considered as the same relevant product.

In addition, Article 10(2)(b) of Directive 2001/83 states that "the different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active substance shall be considered to be the same active substance, unless they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy". While Article 10 deals with the assessment of generic applications, it is appropriate to apply the same principle in the context of the assessment of differences under Article 82(1).

---

[2] 1998 OJ C229/4.

In the light of the above principles, it is appropriate to illustrate with practical examples cases that fall under Article 82(1) and cases that are outside Article 82(1).

3.1 Applications outside the scope of Article 82(1).

Examples of applications that fall outside the scope of Article 82(1) include but are not limited to the following cases:

- The active substance(s) is not the same.
- The active substance is a different salt that differs significantly in properties regarding safety or efficacy.
- The medicinal product contains different excipients, and this results in significant differences regarding safety or efficacy.
- The manufacturer or manufacturing site is different and this may, as a result of the characteristics of the product (notably in the case of biological products), lead to significant differences regarding safety or efficacy.

3.2 Applications under the scope of Article 82(1).

Examples of applications that fall outside the scope of Article 82(1) include but are not limited to the following cases:

- The active substance is a different salt that does not differ significantly in properties regarding safety or efficacy.
- The medicinal product contains different excipients but this does not result in significant differences regarding safety or efficacy.
- Different manufacturer or manufacturing site, unless this leads to significant differences regarding safety or efficacy.
- Differences in the data submitted in connection with the marketing authorisation application for a medicinal product with the same composition in active substance(s) and pharmaceutical form (*e.g.* data to show bioequivalence), provided that the product does not significantly differ regarding safety or efficacy.

  In addition, the fact that one marketing authorisation application is done as a full submission in accordance with Article 8(3) and the other is done under an abridged legal base (*e.g.* informed consent) is irrelevant provided that both applications relate to a medicinal product with the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form
- A duplicate application may contain less indications or pharmaceutical forms than the original application/marketing authorisation when this is necessary to market the product in Member States where a specific indication or pharmaceutical form is protected by patent law.

  However, in order to maintain the harmonisation of the SmPCs, the applicant should provide a commitment letter undertaking to extend the indication(s)/ pharmaceutical

form(s) of the duplicate marketing authorisation as soon as the patent restrictions do not longer exist. Alternatively, the applicant may also commit to withdraw the marketing authorisation with restricted indications/pharmaceutical forms after the relevant patents are no longer in force. The commitment letter should be provided with the marketing authorisation application dossier.

In the previous document on the handling of duplicate marketing authorisations, reference was made to the term "true duplicate". This term captured the characteristics of applications that had been typically processed as duplicates and that, therefore, had benefited from the relevant fee reductions due to the fact that the related assessment by the Agency was less extensive given the similarity to a previous application of the same applicant.

However, since the publication of the document on the handling of duplicate marketing authorisations, the Commission services have identified a trend for applicants to submit applications for the authorisation of a medicinal product having the same pharmaceutical form and the same composition in active substance as a previously authorised product of the applicant without requesting the authorisation provided under for under Article 82(1) on grounds that the application was not a "true duplicate".

In the light of this misinterpretation, the Commission services consider it necessary to clarify that applications falling under the scope of Article 82(1) can only lead to the granting of a marketing authorisation if the conditions set out in Article 82(1) are met. Prospective applicants are therefore advised to signal to the Agency when an application falls under Article 82(1) and to seek advice in case of doubt (*e.g.* different manufacturing site for a biological medicinal product).

For the sake of clarity, the extent of the scientific assessment required from the Agency and any possible consequences in terms of fees should be left outside the scope of the present document.

A. Validation of duplicate marketing authorisation applications by the Agency.

Applications for marketing authorisations, including duplicates, are submitted to the European Medicines Agency. In connection with the validation of a duplicate marketing authorisation, the following elements should be checked by the Agency:

- That the duplicate application is submitted by the same applicant that has submitted the marketing authorisation/application that is being duplicated (hereafter “original marketing authorisation/application”). Further clarifications of this requirement are laid down in Section C.1.

- That the original marketing authorisation is valid. Further clarifications of this requirement are laid down in Section C.2. This step does not apply in case of duplicate applications that are submitted in parallel with the original marketing authorisation application (*i.e.* in cases where the application for the original marketing authorisation is still pending).

- In cases where the duplicate marketing authorisation is submitted on the basis of an informed consent application, that there is a letter of consent from the marketing authorisation holder that owns the dossier that is referred to. Further clarifications of this requirement are laid down in Section C.3.

- That an authorisation by the Commission to submit a duplicate marketing authorisation application has been granted. Further clarifications of this requirement are laid down in Section C.4.

B. The Commission's authorisation to submit a duplicate marketing authorisation.

Before an authorisation is granted in accordance with Article 82(1), the Commission services must be satisfied that the relevant conditions are met. It is therefore for the Commission services to verify that:

- the applicant is the "same applicant" as explained in Section C.1; and
- the public health reasons or co-marketing reasons are met. The criteria that are applied are laid down in the Annex to this note.

The letter of authorisation shall specify the following:

- the name of the marketing authorisation holder relevant for the duplicate application;
- the name of the product relevant for the duplicate application;[2]
- in the case of co-marketing reasons, that the evidence of such co-marketing (contract or letter of agreement between the companies) is provided to the Commission at least one month prior to the CHMP issuing its opinion; and
- in the case of duplicates asked on grounds of the existence of patents protecting certain therapeutic indications or pharmaceutical forms, the applicant should provide a commitment letter undertaking to extend the therapeutic indication(s) / pharmaceutical form(s) of the duplicate marketing authorisation as soon as the patent restrictions do not longer exist. Alternatively, the applicant may also commit to withdraw the marketing authorisation with restricted indications/pharmaceutical forms after the relevant patents are no longer in force. The harmonisation of SmPCs across the Union being one of the basic pillars of the centralised procedure, applicants of duplicate marketing authorisations should not market the two products with different indications/ strengths/ pharmaceutical forms in the same country. The commitment letter should be provided with the Marketing Authorisation Application Dossier.

C. Requirements to be checked in any duplicate application.

1. "Same applicant"

When it receives an application for a marketing authorisation, the Agency should verify if the applicant has already applied for a marketing authorisation for that product or if it has already been granted a marketing authorisation for that product. In the affirmative, the Agency will process this application as a duplicate application as provided for under Article 82(1) of Regulation 726/2004. Before issuing an authorisation letter in the framework of Article 82(1) of the Regulation, the Commission services shall also verify that the applicant for the

[2] If the proposed name is not accepted by the Name Review Group of the Agency, the letter of authorisation may be updated as appropriate.

duplicate marketing authorisation is the same applicant that applied for/holds the original marketing authorisation. In both cases, appropriate evidence may be requested to the applicant.

The criteria laid down in the 1998 Communication on the Community marketing authorisation procedures for medicinal products regarding the definition of "same entity" and the criteria laid down in Chapter 2 of the Notice to Applicants in connection with the interpretation of "same applicant" should be followed also in the context of Article 82(1).

Specifically, this means that a company that belongs to the same group of companies, or companies that have entered into a license agreement or have otherwise agreed to the marketing of the relevant medicinal product can apply for a duplicate.

Scenario	**Under the scope of Article 82(1)?**
Applicant is the same that applied for the original marketing authorisation.	yes
Applicant belongs to the same group of companies as the applicant of the original marketing authorisation.	yes
Applicant is an independent company that has agreed (license agreement or other agreement that can be identified) to placing on the market the product with the applicant of the original marketing authorisation.	yes
Applicant is an independent company. There are licence agreements with the marketing authorisation holder of the product in respect of which the duplicate is asked but not for the placing on the market of that product (*e.g.* company A and B have an agreement for the placing on the market of products x1, and x2 but duplicate is asked for product x3).	no[3]
Applicant is an independent company that has got an agreement to purchase and/or use data from the company that has applied for a marketing authorisation for the product for the first time but there is not an agreement regarding the placing on the market of the	no[2]

[3] This application is to be treated in the framework of Article 6 of Regulation 726/2004.

product.	

2. Original marketing authorisation is valid.

The original marketing authorisation to which the duplicate application relates has to be valid at the time of the submission of the duplicate application. Thus, there cannot be a duplicate application in respect of a marketing authorisation that has not been renewed, that has been withdrawn/revoked or that has been suspended, or that has ceased to be valid in accordance with Article 24(5) of Directive 2001/83. Evidence that the original marketing authorisation is valid may be requested to the applicant by the Agency.

3. Letter of consent in the case of an "informed consent application".

In cases where the duplicate application is asked in the form of an informed consent application in accordance with Article 10c, there must be a letter of consent from the marketing authorisation holder that owns the dossier that is referred to.

4. Authorisation by the Commission to submit a duplicate marketing authorisation

While it should be possible for companies requesting a duplicate marketing authorisation to initiate pre-submission activities with the Agency prior to having the Commission's agreement as required under Article 82, prospective applicants are reminded that the duplicate marketing authorisation cannot be granted if an authorisation letter has not been issued by the Commission prior to the CHMP opinion or if any requirements stated therein have not been complied with prior to the CHMP opinion.

It is therefore of the utmost importance that applicants apply for an authorisation letter and provide any information that may be requested in this context in a timely manner and at the latest one month prior to the CHMP opinion.

Annex I

Assessment of public health and co-marketing reasons by the Commission

1. Public health reasons.

Under Article 82(1), the Commission shall agree to the application for a duplicate if there are objective verifiable reasons relating to public health regarding the availability of medicinal products to health-care professionals and/or patients.

This requires a case by case assessment but arguments that are not linked to the availability of the product cannot be considered. In addition, having more than one authorisation for the same product cannot, *per se*, be considered to increase availability as this would devoid of purpose the principle in Article 82(1) that a single marketing authorisation should be granted per product to the same applicant/holder.

The most common case in which a duplicate is justified on public health grounds is when there is an indication or pharmaceutical form in the SmPC of the original application/ marketing authorisation that is protected by patent law in one or more Member States. In this context it is noted that Article 11 of Directive 2001/83 specifically allows for the submission of different SmPCs on grounds related to patent law. While this article refers to generic applications the same considerations (*i.e.* the need to ensure availability of the product in the Member States where there is patent protection) are applicable in the case of duplicate applications.

In such cases and in order to maintain the harmonisation of the SmPCs, the applicant should be required to provide a commitment letter undertaking to extend the indication/ pharmaceutical from of the duplicate marketing authorisation as soon as the patent restrictions do not longer exist. Alternatively, the applicant may also commit to withdraw the marketing authorisation with restricted indications/pharmaceutical forms after the relevant patents are no longer in force. The harmonisation of SmPCs across the Union being one of the basic pillars of the centralised procedure, applicants of duplicate marketing authorisations should not to market two products with different indications/ pharmaceutical forms in the same country. The commitment letter should be provided with the marketing authorisation application dossier.

The first introduction of a generic product by the holder of the reference medicinal product can also improve the availability of a medicinal product. This is because the first entry of a generic to the market has an impact on availability as it usually increases accessibility. Any subsequent application of the holder of the reference medicinal product would need to be justified by further arguments, and could not be based solely on the fact that the second authorisation for the same product concerns a generic.

Scenario	In compliance with Article 82(1)?
Patents on indications or pharmaceutical forms.	yes

Pricing and reimbursement considerations.	no
Classification (prescription/ non prescription) considerations.	no
Considerations based on national legislation deemed incompatible with EC law (*e.g.* names).	no
First introduction of a generic by the holder of the reference medicinal product.	yes

2 Co-marketing reasons

Under Article 82(1), the Commission shall agree to the application for a duplicate if there are co-marketing reasons. A co-marketing arrangement is generally understood as an agreement between two parties to commercialise a specific medical product under different trademarks. It is noted that co-marketing requires the existence of two parties; *i.e.* a request for authorisation under Article 82(1) on co-marketing grounds shall not be accepted when the two marketing entities belong to the same company group. Likewise an application for a duplicate cannot be accepted if the co-marketing partners are already co-marketing (together) the product in the EU (*i.e.* product A is co-marketed by company X and Y and company Y applies for a duplicate marketing authorisation of product A on grounds of co-marketing with company X).

Co-marketing can be limited to one or more Member States or cover the entire EU. It must, however, not lead to partition of the internal market.

In order to grant a duplicate marketing authorisation for co-marketing reasons, it is necessary that the evidence of such co-marketing (contract or letter of agreement between the companies) is provided to the Commission at the latest one month before the CHMP issues its opinion.

Scenario	**In compliance with Article 82(1)?**
Co-marketing with a company of the same group?	no
Co-marketing with another independent company?	yes
Data required.	Name of the co-marketing partner and proof that the envisaged co-marketing for that product will actually take place (*e.g.* contract or letter of agreement between the companies). At the latest, the required evidence must have been received one month prior to the

	adoption of an opinion by the CHMP.

Annex II

History of the document

Version	Comment	Date
First Communication		March 2010
Update 1	• Addition of the section "General Considerations". • Addition of a section regarding the Clarification on the scope of Article 82(1). • Clarification on the "public health reasons" relevant for the authorisation of the submission of a duplicate application.	October 2011

Annexe 9

II

(Communications)

COMMUNICATIONS PROVENANT DES INSTITUTIONS, ORGANES ET ORGANISMES DE L'UNION EUROPÉENNE

COMMISSION EUROPÉENNE

Communication de la Commission

Traitement des demandes de double autorisation de mise sur le marché de produits pharmaceutiques soumises en vertu de l'article 82, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 726/2004

(2021/C 76/01)

Avant-propos

Les demandes de double autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 82, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 726/2004 du Parlement européen et du Conseil ([1]) n'ont cessé d'augmenter et cette tendance devrait se poursuivre avec l'augmentation du recours à la procédure centralisée.

Afin de garantir une application harmonieuse de l'article 82, paragraphe 1, et d'accroître la transparence et la prévisibilité pour les parties prenantes concernées, la Commission a publié en mars 2010 un document [mis à jour en 2011 ([2])] concernant les critères sur lesquels elle se fonde pour évaluer une demande de double autorisation de mise sur le marché. La Commission continuera à mettre à jour ce document afin de répondre aux nouvelles questions portant sur l'interprétation de l'article 82, paragraphe 1. La section III de l'annexe dresse la liste des dates et du contenu des mises à jour effectuées jusqu'à présent.

La présente communication vise à fournir des orientations à l'attention des personnes qui souhaitent introduire une demande de double autorisation de mise sur le marché. Bien que les documents d'orientation ne soient pas juridiquement contraignants, la présente communication se fonde sur l'interprétation, par la Commission, de l'article 82, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 726/2004. En cas de doute, il convient de se référer aux directives et règlements pertinents de l'Union européenne. En outre, seule la Cour de justice de l'Union européenne est habilitée à donner une interprétation authentique du droit de l'Union.

1. Considérations générales

Une autorisation de mise sur le marché délivrée en vertu du règlement (CE) nº 726/2004 permet à son titulaire de commercialiser le médicament dans l'ensemble de l'Union. Compte tenu du caractère unique et de la dimension européenne des autorisations de mise sur le marché délivrées en vertu de la procédure centralisée, le règlement (CE) nº 726/2004 exige qu'un nom unique soit utilisé pour désigner un médicament autorisé dans le cadre de la procédure centralisée ([3]). Le règlement limite également la capacité des demandeurs/titulaires d'obtenir plus d'une autorisation de mise sur le marché par médicament («double autorisation de mise sur le marché»). En particulier, l'article 82, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 726/2004 dispose ce qui suit:

«Un même médicament ne peut faire l'objet que d'une autorisation unique pour un même titulaire.

Toutefois, la Commission autorise un même demandeur à déposer à l'Agence plus d'une demande pour ce médicament lorsqu'il existe des raisons objectives et justifiées de santé publique ayant trait à la disponibilité du médicament pour les professionnels de santé et/ou les patients ou pour des raisons de co-marketing.»

([1]) Règlement (CE) nº 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1).

([2]) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/latest_news/2011_09_duplicates_note_upd_01.pdf

([3]) Article 6, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 726/2004.

L'appréciation du respect des conditions énoncées à l'article 82, paragraphe 1, doit être effectuée au cas par cas, en examinant les faits afférents à chaque demande. Néanmoins, les demandeurs potentiels doivent noter que l'article 82, paragraphe 1, second alinéa, constitue une exception à la règle générale énoncée au premier alinéa et doit donc faire l'objet d'une interprétation restrictive. Les objectifs généraux de préservation de la santé publique et d'harmonisation des médicaments autorisés au niveau central doivent également jouer un rôle important.

2. **Demandes d'autorisation de mise sur le marché relevant de l'article 82, paragraphe 1**

L'article 82, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004 concerne les demandes d'autorisation de mise sur le marché introduites par un demandeur à l'égard d'un médicament pour lequel une autorisation lui a déjà été accordée dans le cadre de la procédure centralisée.

Il convient de noter qu'une autorisation de mise sur le marché demandée pour un médicament différent d'un médicament précédemment autorisé n'est pas considérée comme une deuxième demande d'autorisation et ne requiert donc pas une évaluation au titre de l'article 82, paragraphe 1. Cela signifie également que toute demande de ce type ne peut bénéficier d'aucune réduction de redevance applicable aux deuxièmes demandes d'autorisation.

En revanche, une demande d'autorisation de mise sur le marché soumise pour un médicament ayant déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure centralisée relève effectivement de l'article 82, paragraphe 1, si le demandeur est le même ([4]) que celui qui détient l'autorisation de mise sur le marché initiale. Une telle demande pourrait bénéficier d'une réduction de redevance éventuellement applicable en cas de deuxième demande d'autorisation mais ne pourrait par contre être accueillie que si les conditions prévues à l'article 82, paragraphe 1, sont remplies.

Pour déterminer si une demande concerne un médicament spécifique qui a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché et relève donc de l'article 82, paragraphe 1, la Commission tiendra compte de la composition en substance(s) active(s) et de la forme pharmaceutique. Elle suivra ainsi les principes de sa «Communication concernant les procédures communautaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments» ([5]), qui dispose que tout médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en substance active (c'est-à-dire le même dosage) et la même forme pharmaceutique doit être considéré comme le même médicament.

En outre, l'article 10, paragraphe 2, point b), de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil ([6]) dispose que «[l]es différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité». Bien que l'article 10 traite de l'évaluation des demandes concernant des médicaments génériques, il convient d'appliquer le même principe lors de l'appréciation des différences au titre de l'article 82, paragraphe 1.

Lorsqu'une demande d'autorisation de mise sur le marché distincte est requise par la loi, elle ne relève pas de l'article 82, paragraphe 1, de sorte que le demandeur n'est pas tenu d'introduire une demande de double autorisation de mise sur le marché auprès de la Commission.

La section 2.1 ci-dessous expose des cas pratiques ne relevant pas de l'article 82, paragraphe 1, tandis que la section 2.2 expose des cas pratiques en relevant.

2.1. *Demandes ne relevant pas de l'article 82, paragraphe 1*

Les demandes qui ne relèvent pas de l'article 82, paragraphe 1, comprennent les cas suivants:

— la ou les substances actives ne sont pas identiques,

— la substance active est un sel, un ester, un éther, un isomère, un mélange d'isomères, un complexe ou un dérivé qui présente des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité,

— le médicament contient des excipients différents qui entraînent des différences significatives en matière de sécurité ou d'efficacité,

— le fabricant ou le site de fabrication est différent et peut, en raison des caractéristiques du produit (notamment dans le cas de médicaments biologiques), entraîner des différences significatives en matière de sécurité ou d'efficacité,

— les demandes présentées en application de l'article 7, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 141/2000: cette disposition prévoit qu'une indication orpheline et une indication non orpheline ne peuvent pas être couvertes par la même autorisation de mise sur le marché,

([4]) Voir section 5.1 ci-après.
([5]) JO C 229 du 22.7.1998, p. 4. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998Y0722(01)
([6]) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

— les demandes introduites au titre de l'article 30 du règlement (CE) n° 1901/2006 ou les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour d'autres indications lorsque l'autorisation de mise sur le marché initiale a été introduite au titre de l'article 30 du règlement (CE) n° 1901/2006: l'article 30 prévoit un type d'autorisation nouveau et autonome appelé «autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique».

2.2. *Demandes relevant de l'article 82, paragraphe 1*

Les demandes qui relèvent de l'article 82, paragraphe 1, comprennent les cas suivants:

— la substance active est un sel, un ester, un éther, un isomère, un mélange d'isomères, un complexe ou un dérivé qui ne présentent pas des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité,

— le médicament contient des excipients différents qui n'entraînent pas de différences significatives en matière de sécurité ou d'efficacité,

— le fabricant ou le site de fabrication est différent, sans que cela entraîne de différences significatives en matière de sécurité ou d'efficacité,

— les données soumises dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ayant la même composition en substance active et la même forme pharmaceutique (par exemple, des données démontrant la bioéquivalence) présentent des différences, à condition que le médicament ne présente pas de différences significatives en matière de sécurité ou d'efficacité.

— en outre, le fait qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché soit présentée en vertu de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE tandis que l'autre est introduite au titre d'une procédure abrégée (demande d'autorisation concernant un médicament générique, biosimilaire ou hybride, par exemple, ou consentement donné en connaissance de cause) ([7]) n'a pas d'incidence, à condition que les deux demandes concernent un médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique,

— une demande de deuxième autorisation peut contenir moins d'indications ou de formes pharmaceutiques que la demande/l'autorisation de mise sur le marché initiale lorsque c'est nécessaire pour commercialiser le médicament dans des États membres où une indication ou une forme pharmaceutique spécifique est protégée par le droit des brevets.

Toutefois, afin de préserver l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP), le demandeur doit fournir une lettre d'engagement par laquelle il s'oblige à étendre la ou les indications/formes pharmaceutiques de la deuxième autorisation de mise sur le marché dès l'expiration des restrictions liées aux brevets. Sinon, le demandeur peut s'engager à retirer l'autorisation de mise sur le marché pour les indications/formes pharmaceutiques restreintes dès que les brevets pertinents ne seront plus en vigueur. Étant donné que l'harmonisation des RCP dans l'ensemble de l'Union est l'un des piliers fondamentaux de la procédure centralisée, les demandeurs de double autorisation de mise sur le marché ne peuvent pas commercialiser les deux médicaments ayant des indications/dosages/formes pharmaceutiques différents dans le même pays. La lettre d'engagement doit accompagner le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

La Commission estime nécessaire de souligner que les demandes relevant de l'article 82, paragraphe 1, ne peuvent aboutir à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché que si les conditions énoncées audit article sont remplies. Il est donc conseillé aux demandeurs potentiels d'informer l'Agence européenne des médicaments (ci-après l'«Agence») lorsqu'une demande relève de l'article 82, paragraphe 1, et de demander conseil en cas de doute (par exemple, si un autre site de fabrication est utilisé pour un médicament biologique).

Par souci de clarté, l'étendue de l'évaluation scientifique requise de l'Agence et les conséquences éventuelles en termes de redevances ne relèvent pas du présent document.

3. **Validation par l'Agence des demandes de double autorisation de mise sur le marché**

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché sont soumises à l'Agence, y compris les demandes de double autorisation. En vue de la validation d'une double autorisation de mise sur le marché, l'Agence vérifie:

— que la deuxième demande d'autorisation est présentée par le même demandeur que celui qui a soumis l'autorisation de mise sur le marché/la demande visée par la duplication (ci-après «l'autorisation de mise sur le marché/la demande initiale»). Voir section 5.1 pour plus de précisions,

([7]) Les articles 10 et 10 *quater* de la directive 2001/83/CE font référence à différents types de procédures abrégées dans lesquelles une entreprise peut renvoyer à des données incluses dans d'autres dossiers d'autorisation de mise sur le marché.

— que l'autorisation de mise sur le marché initiale est valable. Voir section 5.2 pour plus de précisions. Cette étape ne s'applique pas aux demandes de deuxième autorisation présentées parallèlement à la demande d'autorisation de mise sur le marché initiale (c'est-à-dire dans les cas où la demande initiale est toujours pendante),

— lorsque la double autorisation de mise sur le marché est demandée sur la base du consentement donné en connaissance de cause, qu'une lettre de consentement a été rédigée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui détient le dossier visé, comme dans le cas des demandes introduites en vertu de l'article 10 *quater* de la directive 2001/83/CE. Voir section 5.3 pour plus de précisions,

— que la Commission a accordé l'autorisation de soumettre une demande de double autorisation de mise sur le marché. Voir section 5.3 pour plus de précisions.

4. Autorisation par la Commission en vue de la soumission d'une demande de double autorisation de mise sur le marché

Avant d'accorder l'autorisation de soumettre une demande de double autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 82, paragraphe 1, la Commission doit être convaincue du respect des conditions applicables. Pour ce faire, elle vérifie:

— qu'il s'agit du «même demandeur», comme expliqué à la section 5.1, et

— que les critères relatifs aux raisons de santé publique ou de co-marketing sont remplis (voir annexe de la présente communication).

La lettre d'autorisation doit préciser:

— le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernée par la demande de deuxième autorisation,

— le nom du médicament indiqué dans la demande de deuxième autorisation ([8]),

— si des raisons de co-marketing sont invoquées, la preuve de ce co-marketing (contrat ou lettre d'entente entre les entreprises) doit être fournie à la Commission au moins un mois avant que le comité des médicaments à usage humain (CHMP) émette son avis sur la demande de double autorisation de mise sur le marché, et

— si la double autorisation est demandée au motif de l'existence de brevets protégeant certaines indications thérapeutiques ou formes pharmaceutiques, le demandeur doit fournir une lettre d'engagement par laquelle il s'oblige à étendre la ou les indications/formes pharmaceutiques de la deuxième autorisation de mise sur le marché dès l'expiration des restrictions liées aux brevets. Sinon, le demandeur peut s'engager à retirer l'autorisation de mise sur le marché pour les indications/formes pharmaceutiques restreintes dès que les brevets pertinents ne seront plus en vigueur. Étant donné que l'harmonisation des RCP dans l'ensemble de l'Union est l'un des piliers fondamentaux de la procédure centralisée, les demandeurs de double autorisation de mise sur le marché ne peuvent pas commercialiser les deux médicaments ayant des indications/dosages/formes pharmaceutiques différents dans le même pays. La lettre d'engagement doit accompagner le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

5. Exigences à vérifier pour toute demande de double autorisation de mise sur le marché

5.1. *«Même demandeur»*

Lorsque l'Agence reçoit une demande d'autorisation de mise sur le marché, elle doit vérifier si le demandeur a déjà demandé ou obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le médicament en question. Si tel est le cas, l'Agence traitera sa demande comme une double demande d'autorisation, conformément à l'article 82, paragraphe 1. Avant de délivrer une lettre d'autorisation au titre de l'article 82, paragraphe 1, la Commission doit également vérifier que le demandeur de la deuxième autorisation de mise sur le marché est le même que celui qui a demandé ou qui détient l'autorisation de mise sur le marché initiale. Dans les deux cas, le demandeur peut être invité à fournir les éléments de preuve appropriés.

L'examen des demandes d'autorisation au titre de l'article 82, paragraphe 1, doit reposer sur les mêmes critères que ceux utilisés:

— dans la communication de 1998 concernant les procédures communautaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments pour définir la notion de «même entité», et

— au chapitre 2 de la communication aux demandeurs pour définir la notion de «même demandeur».

Il en résulte qu'une entreprise appartenant au même groupe d'entreprises peut demander une deuxième autorisation, de même que des entreprises ayant conclu un accord de licence ou un autre accord avec le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché initiale en vue de la commercialisation du médicament concerné.

([8]) Si le nom proposé n'est pas accepté par le groupe d'examen des noms de l'Agence, la lettre d'autorisation peut être adaptée en conséquence.

Scénario	Relève de l'article 82, paragraphe 1
Le demandeur est le même que celui qui a demandé l'autorisation de mise sur le marché initiale.	Oui
Le demandeur appartient au même groupe d'entreprises que le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché initiale.	Oui ([1])
Le demandeur est une entreprise indépendante qui s'est entendue avec le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché initiale (par un accord de licence ou un autre accord identifiable) pour mettre le produit sur le marché.	Oui
Le demandeur est une entreprise indépendante. Il a conclu des accords de licence avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du produit pour lequel la deuxième autorisation est demandée, mais pas en vue de la mise sur le marché de ce produit (par exemple, les entreprises A et B ont conclu un accord pour la mise sur le marché des médicaments x1 et x2, mais la deuxième autorisation demandée porte sur le médicament x3).	Non ([2])
Le demandeur est une entreprise indépendante qui a conclu un accord en vue d'acheter et/ou d'utiliser les données de l'entreprise qui a demandé la première autorisation de mise sur le marché du médicament. Toutefois, aucun accord de mise sur le marché du médicament n'a été conclu.	Non ([2])

([1]) À moins que la demande de double autorisation de mise sur le marché soit fondée sur le co-marketing (voir annexe, section I, partie B).
([2]) Cette demande doit être traitée conformément à l'article 6 du règlement (CE) nº 726/2004.

5.2. *Validité de l'autorisation de mise sur le marché initiale*

La demande de deuxième autorisation doit être liée à une autorisation de mise sur le marché initiale toujours en vigueur. Il n'est pas possible de présenter une deuxième demande de mise sur le marché à l'égard d'une autorisation de mise sur le marché: i) qui n'a pas été renouvelée; ii) qui a été retirée ou suspendue; ou iii) qui est devenue caduque en vertu de l'article 24, paragraphe 5, de la directive 2001/83/CE. L'Agence peut demander au demandeur de fournir la preuve de la validité de l'autorisation de mise sur le marché initiale.

5.3. *Lettre de consentement dans le cas d'une «demande avec consentement donné en connaissance de cause»*

Une demande de deuxième autorisation présentée sous la forme d'une demande avec consentement donné en connaissance de cause conformément à l'article 10 *quater* de la directive 2001/83/CE doit être accompagnée d'une lettre de consentement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui détient le dossier visé, comme toute demande présentée en vertu de l'article 10 *quater*.

5.4. *Autorisation par la Commission en vue de la soumission d'une demande de double autorisation de mise sur le marché*

Les entreprises qui sollicitent une double autorisation de mise sur le marché peuvent entamer des démarches préalables à la soumission auprès de l'Agence avant d'obtenir l'accord de la Commission requis par l'article 82, paragraphe 1. Il convient toutefois de noter que la double autorisation de mise sur le marché ne peut pas être accordée si la Commission n'a pas délivré de lettre d'autorisation avant l'émission de l'avis du CHMP ou si les exigences énoncées dans cette lettre n'ont pas été respectées avant l'émission dudit avis.

Il est donc extrêmement important que les demandeurs sollicitent une lettre d'autorisation et fournissent toutes les informations pertinentes requises dans les meilleurs délais et au moins un mois avant l'émission de l'avis du CHMP.

Les demandeurs doivent également remplir le formulaire d'information dont le modèle figure à la section II de l'annexe de la présente communication et le joindre à leur lettre de demande. Le formulaire doit être utilisé pour toutes les demandes présentées à partir du 1er avril 2021.

ANNEXE

SECTION I

Appréciation par la Commission des raisons de santé publique et de co-marketing

A. *Raisons de santé publique*

En vertu de l'article 82, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 726/2004, la Commission peut accorder une double autorisation de mise sur le marché s'il existe des raisons objectives et justifiées de santé publique montrant qu'une disponibilité accrue des médicaments pour les professionnels de la santé et/ou les patients est nécessaire.

Le fait de disposer de plus d'une autorisation n'augmente pas nécessairement la disponibilité d'un médicament donné, car cela rendrait sans objet le principe énoncé à l'article 82, paragraphe 1, qui dispose qu'un même médicament ne peut obtenir qu'une autorisation unique pour un même demandeur/titulaire. Par conséquent, toute allégation selon laquelle une double autorisation de mise sur le marché augmenterait la disponibilité d'un médicament doit être évaluée au cas par cas au vu de la justification et des éléments de preuve fournis par le demandeur.

Le cas le plus fréquent de double autorisation justifiée pour des raisons de santé publique est celui dans lequel une indication ou une forme pharmaceutique figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la demande/l'autorisation de mise sur le marché initiale est protégée par le droit des brevets dans un ou plusieurs États membres. Dans ce contexte, l'article 11 de la directive 2001/83/CE autorise expressément la présentation de RCP différents pour des motifs liés au droit des brevets. Bien que cet article se rapporte aux demandes concernant les médicaments génériques, les mêmes considérations (à savoir la nécessité de garantir la disponibilité du médicament dans les États membres où il existe une protection par brevet) peuvent également s'appliquer aux demandes de double autorisation.

Dans de tels cas et afin de préserver l'harmonisation des RCP, le demandeur doit fournir une lettre d'engagement par laquelle il s'oblige à étendre la ou les indications/formes pharmaceutiques de la deuxième autorisation de mise sur le marché dès l'expiration des restrictions liées aux brevets. Sinon, le demandeur peut s'engager à retirer la deuxième autorisation de mise sur le marché pour les indications/formes pharmaceutiques restreintes dès que les brevets pertinents ne seront plus en vigueur. Étant donné que l'harmonisation des RCP dans l'ensemble de l'Union est l'un des piliers fondamentaux de la procédure centralisée, les demandeurs de double autorisation de mise sur le marché ne devraient pas être autorisés à commercialiser deux médicaments ayant des indications/formes pharmaceutiques différentes dans le même pays.

La lettre d'engagement doit accompagner le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Dans tous les autres cas, le demandeur doit démontrer en quoi la double autorisation de mise sur le marché accroît la disponibilité et l'accès des patients au médicament, sur la base d'éléments objectifs et vérifiables, y compris, à titre non limitatif, les informations suivantes:

i) les États membres dans lesquels le médicament initial est effectivement commercialisé;

ii) les États membres dans lesquels le médicament visé par la deuxième autorisation est destiné à être commercialisé;

iii) les États membres dans lesquels le médicament visé par la deuxième autorisation ne sera pas mis sur le marché: le demandeur doit expliquer les raisons pour lesquelles le médicament ne sera pas commercialisé dans ces pays.

Dans le passé, la Commission a accordé des doubles autorisations de mise sur le marché au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament initial afin d'accroître sa disponibilité. Toutefois, l'expérience montre [1] qu'il n'existe aucun lien automatique entre l'introduction d'une double autorisation de mise sur le marché par le titulaire du médicament initial (qu'il s'agisse d'un médicament chimique ou biologique) et l'accroissement de la disponibilité. Étant donné qu'une double autorisation de mise sur le marché ne peut être accordée qu'à titre exceptionnel, le demandeur doit fournir à la Commission des éléments de preuve spécifiques démontrant que la double autorisation de mise sur le marché est susceptible d'accroître la disponibilité.

Scénario	Conformité avec l'article 82, paragraphe 1?
Brevets couvrant des indications ou des formes pharmaceutiques	Oui
Considérations en matière de fixation des prix et de remboursement	Non

[1] Consultation ciblée des parties prenantes concernant les doubles autorisations de mise sur le marché de médicaments biologiques, https://ec.europa.eu/health/human-use/consultations/20180518_biologicalmedicinalproducts_en

Considérations liées à la classification (prescription/vente libre)	Non
Considérations fondées sur la législation nationale jugée incompatible avec le droit de l'Union (par exemple en matière de noms)	Non

B. *Raisons de co-marketing*

En vertu de l'article 82, paragraphe 1, la Commission peut accorder une double autorisation de mise sur le marché pour des raisons de co-marketing lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut prouver qu'il conclura un accord de co-marketing avec une ou plusieurs entreprises à l'égard du médicament pour lequel la double autorisation est demandée. Un accord de co-marketing est généralement défini comme un accord conclu entre deux parties dans le but de commercialiser un médicament spécifique sous des marques différentes.

Il convient de noter que le co-marketing nécessite l'existence de deux parties, c'est-à-dire qu'une demande d'autorisation au titre de l'article 82, paragraphe 1, pour des motifs de co-marketing ne sera pas acceptée lorsque les deux entités de commercialisation appartiennent au même groupe d'entreprises. De même, une demande de double autorisation ne peut pas être acceptée si les partenaires du co-marketing commercialisent déjà ce médicament (ensemble) dans l'Union (c'est-à-dire que le médicament A est commercialisé conjointement par les entreprises X et Y et que l'entreprise Y demande une deuxième autorisation de mise sur le marché du médicament A au motif de son co-marketing avec l'entreprise X).

Le co-marketing peut être limité à un ou plusieurs États membres ou couvrir l'ensemble de l'Union. Il ne doit toutefois pas conduire à un cloisonnement du marché intérieur.

Pour accorder une double autorisation de mise sur le marché pour des raisons de co-marketing, la Commission doit avoir reçu la preuve de ce co-marketing (contrat ou lettre d'entente entre les entreprises) au moins un mois avant que le CHMP ne rende son avis.

Scénario	Conformité avec l'article 82, paragraphe 1?
Co-marketing avec une entreprise du même groupe	Non
Co-marketing avec une autre entreprise indépendante	Oui
Données requises	Nom du partenaire de co-marketing et preuve que le co-marketing envisagé pour ce médicament aura effectivement lieu (par exemple, contrat ou lettre d'entente entre les entreprises). Les preuves requises doivent avoir été reçues au moins un mois avant l'adoption d'un avis par le CHMP.

SECTION II

Modèle

Informations qu'un demandeur doit fournir à la Commission européenne dans le cadre d'une demande d'octroi d'une double autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 82, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 726/2004

Nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché [1] concerné par la demande de double autorisation	
Nom du médicament initial pour lequel la double autorisation est demandée	

Nom(s) — ou nom(s) proposé(s) au groupe d'examen des noms — du ou des médicaments concernés par la demande de double autorisation de mise sur le marché	
Motifs de la demande (raisons de santé publique ayant trait à la disponibilité du médicament ou raisons de co-marketing)	

([1]) Si le demandeur de la deuxième autorisation n'est pas le même que celui de l'autorisation de mise sur le marché initiale, mais appartient au même groupe d'entreprises, veuillez le préciser ici.

En cas de co-marketing, le nom du partenaire de co-marketing

En cas de co-marketing, la preuve que le co-marketing envisagé pour ce médicament aura effectivement lieu (par exemple, contrat ou lettre d'entente entre les entreprises)

En cas de raisons de santé publique liées à la propriété intellectuelle qui ont une incidence sur les indications ou les formes pharmaceutiques incluses dans le résumé des caractéristiques du produit de la demande/l'autorisation de mise sur le marché initiale:

— le nombre et le nom de la ou des indications/des formes pharmaceutiques invoquées pour chaque médicament concerné par la demande de double autorisation de mise sur le marché

— la liste des États membres dans lesquels le médicament visé par la deuxième autorisation est destiné à être commercialisé, en précisant la situation en matière de brevets (en vigueur ou non) et la date d'expiration du brevet par État membre pour chaque indication/forme pharmaceutique brevetée. Ces informations doivent être fournies dans un tableau:

État membre	Situation en matière de brevets	Date d'expiration du brevet

— une lettre d'engagement par laquelle le demandeur s'oblige à:
- ✓ étendre la ou les indications thérapeutiques/formes pharmaceutiques de la deuxième autorisation de mise sur le marché dès l'expiration des restrictions liées aux brevets, OU
- ✓ retirer l'autorisation de mise sur le marché pour les indications/formes pharmaceutiques restreintes dès que le brevet pertinent ne sera plus en vigueur

— une lettre d'engagement indiquant que le demandeur ne commercialisera pas deux médicaments ayant des indications/dosages/formes pharmaceutiques différents dans le même pays

Dans le cas de raisons de santé publique non liées à la propriété intellectuelle, les éléments de preuve spécifiques montrant que la double autorisation de mise sur le marché est susceptible d'accroître la disponibilité du médicament, y compris, à titre non limitatif, les informations suivantes:

— la liste des États membres dans lesquels le médicament initial est effectivement commercialisé, ET
— la liste des États membres dans lesquels le médicament visé par la deuxième autorisation est destiné à être commercialisé, ET
— la liste des États membres dans lesquels le médicament visé par la deuxième autorisation ne sera pas mis sur le marché et les raisons pour lesquelles le médicament ne sera pas commercialisé dans ces pays

SECTION III

Historique du document

Version	Principaux changements	Date
Première communication		Mars 2010
Mise à jour 1	— Ajout de la section «Considérations générales» — Ajout d'une section précisant le champ d'application de l'article 82, paragraphe 1 — Précision des «raisons de santé publique» acceptables dans le cadre de l'autorisation de la soumission d'une demande de double autorisation	Octobre 2011
Mise à jour 2 (version actuelle)	— Précision du champ d'application de l'article 82, paragraphe 1 — Précision des «raisons de santé publique» acceptables dans le cadre de l'autorisation de la soumission d'une demande de double autorisation — Nouvelle annexe «Modèle: Informations qu'un demandeur doit fournir à la Commission européenne dans le cadre d'une demande d'octroi d'une double autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 82, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004»	Février 2021

Annexe 10

EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

Health systems, medical products and innovation
Medicines: policy, authorisation and monitoring

TARGETED STAKEHOLDER CONSULTATION ON DUPLICATE MARKETING AUTHORISATIONS FOR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS

CONSULTATION DOCUMENT

This document does not represent the European Commission's official position. It is a tool for exploring the views of interested parties. The proposed changes to the existing note contained in this document do not prejudge any decision with regard to possible clarifications of Annex I, Section 1 of the note on the handling of duplicate marketing authorisation applications.

Stakeholders are invited to comment on this consultation paper by 10 September 2018 at the latest. Responses should preferably be sent to sante-pharmaceuticals-B5@ec.europa.eu . They can also be sent by post to Directorate-General for Health and Food Safety, Unit SANTE B/5, BE-1049 Brussels. The subject line of the email or letter should include the reference: **"Targeted stakeholder consultation on duplicate marketing authorisations for biological medicinal products".**

Commission européenne/European Commission, 1049 Bruxelles/Brussels, BELGIQUE/BELGIUM - Tel. +32 22991111
sante-pharmaceuticals-B5@ec.europa.eu

1. ABOUT THE CONSULTATION

1.1. Objective of the consultation

Since the publication of the note on the handling of duplicate marketing authorisations in 2011[1], the Commission Services have identified potential issues related to the granting of duplicate marketing authorisations for biological medicinal products on the grounds that they would be a "first generic". These issues relate to the possible impact of such duplicate marketing authorisations on the biosimilar market (including potential anticompetitive effects) and the undermining of treatment options available to patients.

It needs to be noted that requests for duplicate marketing authorisation applications for public health grounds must be justified by objective verifiable reasons regarding the availability of medicinal products to healthcare professionals and/or patients, as required by Article 82 (1) of Regulation (EC) 726/2004.

The objective of the targeted stakeholder consultation is to seek the views of interested parties on the specific issue of the impact of duplicate marketing authorisations of biological medicinal products on the availability of biosimilars to healthcare professionals and patients.

1.2. How can you contribute?

Stakeholders are invited to share their views, experience and data on the proposal outlined in Section 2 of this paper, by 10 September 2018 at the latest. Possible clarifications to the existing wording of Annex I, Section 1 of the note on duplicates regarding the first entry of generics are outlined in ***bold italics***.

Please note, the consultation is not intended to seek editorial comments on the wording itself, but to receive feedback on the general principles that underly these possible clarifications, in particular with regard to the impact of the duplicate marketing authorisation of biologicals on the availability of biosimilars to healthcare professionals and patients.

Responses should preferably be sent to sante-pharmaceuticals-B5@ec.europa.eu. They can also be sent by post to Directorate-General for Health and Food Safety, Unit SANTE B/5, BE-1049 Brussels. The subject line of the letter or email should include the reference "Targeted stakeholder consultation on duplicate marketing authorisations for biological medicinal products".

When submitting your response, please include your name and e-mail address and specify if you are responding as an individual or as a representative of an organisation. If you represent an organisation, please indicate its name and category (company/business; public authority (local, regional, national, international); academic, patient organisation; healthcare professional organisation; NGO; other).

If you represent a company, please state whether it falls within the EU definition of a small and medium-sized enterprise (i.e. less than €50 million annual turnover and fewer than 250 employees).

[1] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/latest_news/2011_09_duplicates_note_upd_01.pdf

If your organisation is registered in the Transparency Register, please indicate your **Register ID number** at the beginning of your contribution.

Received contributions and/or a summary report will be published online. In view of this, please indicate whether your contribution (choose one option):

(a) Can be published with your personal/organisation information (I consent to publication of all information in my contribution in whole or in part including my name/the name of my organisation, and I declare that nothing within my response is unlawful or would infringe the rights of any third party in a manner that would prevent publication).

(b) Can be published if you/your organisation remains not identified (I consent to publication of any information in my contribution in whole or in part (which may include quotes or opinions I express) provided that this is done anonymously. I declare that nothing within my response is unlawful or would infringe the rights of any third party in a manner that would prevent publication).

(c) Cannot be published but may be included in aggregated statistical data (I understand that my contribution will not be published. No personal data may be included in published statistical data, for example, to show general trends in the response to this consultation).

If you choose option (c), note that your contribution is still subject to requests for public access to documents under Regulation (EC) No 1049/2001.

1.3. What will happen after the consultation?

All contributions will be carefully analysed and inform the Commission as to the need to clarify the current wording of annex I, section 1 of the note on the handling of duplicate marketing authorisations applications regarding the issue of first entry of generics in the case of duplicate of biologicals.

In the interim, requests for duplicate marketing authorisation applications in this specific case will be assessed on a case-by-case on the basis of the evidence provided by the applicant.

2. PROPOSED POSSIBLE CLARIFICATIONS OF ANNEX I, SECTION 1 OF THE NOTE ON THE HANDLING OF DUPLICATE MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

The wording provided in **bold italics** constitutes a basis for reflection and feedback from stakeholders.

For ease of the reference, the existing wording of Annex I, Section 1 on the first entry of generics is included in the left column.

Existing wording on the first entry of generics (Extract from Annex I, Section 1 of the note on duplicates)	**Possible clarifications of Annex I, section 1 on the first entry of generics in the case of duplicates of biologicals**
Annex I -Assessment of public health and co-marketing reasons by the Commission **1. Public health reasons.** [….] The first introduction of a generic product by the holder of the reference medicinal product can also improve the availability of a medicinal product. This is because the first entry of a generic to the market has an impact on availability as it usually increases accessibility. Any subsequent application of the holder of the reference medicinal product would need to be justified by further arguments, and could not be based solely on the fact that the second authorisation for the same product concerns a generic.	**Annex I - Assessment of public health and co-marketing reasons by the Commission** **1. Public health reasons.** [….] The first introduction of a generic product by the holder of the reference medicinal product can also improve the availability of a medicinal product. This is because the first entry of a generic to the market has an impact on availability as it usually increases accessibility[1]. ***Requests for duplicate marketing authorisation applications need to be properly substantiated and based on sound evidence.*** Any subsequent application of the holder of the reference medicinal product would need to be justified by further arguments, and could not be based solely on the fact that the second authorisation for the same product concerns a generic. [1] ***On the basis of the experience gained since the publication of the notice, the first introduction of a generic product by the holder of a biological medicinal product may not improve availability. However, a case-by-case assessment of the impact on the availability of the product will be undertaken, on the basis of evidence provided by the applicant, with due consideration of the impact of the duplicate marketing authorisation on the availability of biosimilars to health care professionals and patients.***

Annexe 11

EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND FOOD SAFETY DIRECTORATE-GENERAL

Health systems, medical products and innovation
Medicines: policy, authorisation and monitoring

PHARM 759

PHARMACEUTICAL COMMITTEE
23 October 2018

Subject: **Duplicate marketing authorisation applications of biological medicinal products**

Agenda item 4iv

Following the last Pharmaceutical Committee meeting held on 23 October 2018, the purpose of this document is to provide additional background information regarding the duplicate marketing authorisation applications under the centralised procedure and to clarify the objective of the consultation on this issue.

- **Background**

In the framework of the centralised procedure, only one marketing authorisation may be granted to an applicant for a specific medicinal product[1]. In view of the unique nature and EU dimension of marketing authorisations granted under the centralised procedure, Regulation (EC) 726/2004 limits the ability of applicants/holders to obtain more than one marketing authorisation per medicinal product ("duplicate marketing authorisations").

In particular, Article 82(1) 2nd subparagraph of Regulation (EC) 726/2004 provides that:

> *"the Commission shall authorise the same applicant to submit more than one application to the Agency for that medicinal product when there are objective verifiable reasons relating to public health regarding the availability of medicinal products to health-care professionals and/or patients, or for co-marketing reasons."*

In such cases, the Commission assesses whether the conditions of Article 82(1) are met on a case-by-case, taking into account the overall objectives of preserving public health and the harmonisation of centrally authorised products[2]. In cases where the Commission agrees to the submission of an application for a duplicate marketing authorisation, the choice of the legal basis remains the sole responsibility of the applicant.

To be noted: Article 82 (1) concerns marketing authorisation applications submitted by an applicant regarding a medicinal product in respect of which a marketing authorisation has already been granted under the centralised procedure. There are no corresponding

[1] Article 82 (1) first subparagraph of Regulation (EC) 726/2004.
[2] For further details, see the Commission services note on the handling of Duplicate Marketing Authorisation Application, http://ec.europa.eu/health/files/latest_news/2011_09_upd.pdf

provisions in Directive 2001/83/EC that apply to the mutual recognition and decentralised procedures.

- **The specific case of duplicate marketing authorisation applications of biological medicinal products**

Under Article 82(1), the Commission shall agree to the application for a duplicate if there are objective verifiable reasons relating to public health regarding the availability of medicinal products to health-care professionals and/or patients. According to Annex I.1 of the 2011 Commission note on the Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications, "*The first introduction of a generic product by the holder of the reference medicinal product can also improve the availability of a medicinal product. This is because the first entry of a generic to the market has an impact on availability as it usually increases accessibility".*

On this basis, several duplicate marketing authorisations of already authorised chemical medicinal product have been granted as generics to originator companies. In one case, an originator company was granted a duplicate of its own biological medicinal product as a generic.

The granting of duplicate marketing authorisations as generics in the case of biological medicinal products has raised concerns from the generic industry. They underlined the impact this may have on the biosimilar market at national level, as only originator companies can request a duplicate of their own biological medicinal product as a generic. As national pricing, reimbursement and substitution rules in the European Union are generally linked to the regulatory status of the medicinal product, they consider that this would affect choice and competition, and also undermine the EU concept of biosimilar medicines, and ultimately may limit the range of options available to patients.

- **Objectives of the consultation**

We would welcome Member States' comments on attached consultation paper, which was prepared for the recent targeted stakeholder consultation (lasting from 18 May to 10 September 2018). We would in particular be interested in the following issues:

- What are your views on the impact of duplicate marketing authorisations of biological medicinal products on the availability of biosimilars to healthcare professionals and patients?
- What is your experience in the case of first introduction of a generic product by the holder of the reference medicinal product (chemicals and biologicals, if any) in terms of improving the availability of the medicinal product to patients?
- Do you share the generic industry's concerns described above? What is your experience in terms of duplicates of biological medicinal products authorised as generics? Can they be considered as increasing the availability of medicinal products to patients, or do you believe that they could hamper the biosimilar market and patients access to biosimilars?
- Is there a need to reflect the specificities of biosimilars in the note on duplicate marketing authorisation applications?

Action to be taken: For comments **by 30 November 2018.** Please note that we do not seek for comments on legal considerations related to Article 82 (1) of Regulation (EC) 726/2004 or to the granting of duplicate marketing authorisations at national level.

Annexe 12

Duplicate marketing authorisation applications :

The case of duplicates of biological medicinal products

81th Pharmaceutical Committee
23 October 2018

Health and Food Safety

European Commission

OUTLINE

- **Rationale**
- **Stakeholder consultation**
- **Next steps**

European Commission

Rationale

- **Article 82 (1) of Regulation (EC) 726/2004**

  Principle: Only one authorisation for a specific medicinal product;
  Exception: objective verifiable reasons for public health regarding the availability of medicinal products to HCPs and/or patients or co-marketing reasons (role of the COM).

- **DG SANTE 2011 note on the Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications – Annex I.1.**

  Public health reasons: *"The **first introduction of a generic product** by the holder of the reference medicinal product can **also improve the availability** of a medicinal product. This is **because the first entry of a generic to the market has an impact on availability as it usually increases accessibility".***

European Commission

Stakeholder consultation

- **Focus:** Duplicate marketing authorisations of **biological** medicinal products authorised on the grounds that they would be a **"first generic**".

- **Issues** related to the **possible impact** of such duplicate marketing authorisations **on the biosimilar market** (including potential anticompetitive effects) **and the undermining of treatment options available to patients**.

- Targeted stakeholder consultation on DG SANTE Website : 18 May-10 September 2018

Possible clarifications of Annex I, section 1 on the first entry of generics in the case of duplicates of biologicals

Annex I - Assessment of public health and co-marketing reasons by the Commission

1. Public health reasons.

[….]

The first introduction of a generic product by the holder of the reference medicinal product can also improve the availability of a medicinal product. This is because the first entry of a generic to the market has an impact on availability as it usually increases accessibility[1]. ***Requests for duplicate marketing authorisation applications need to be properly substantiated and based on sound evidence.*** Any subsequent application of the holder of the reference medicinal product would need to be justified by further arguments, and could not be based solely on the fact that the second authorisation for the same product concerns a generic.

[1] ***On the basis of the experience gained since the publication of the notice, the first introduction of a generic product by the holder of a biological medicinal product may not improve availability. However, a case-by-case assessment of the impact on the availability of the product will be undertaken, on the basis of evidence provided by the applicant, with due consideration of the impact of the duplicate marketing authorisation on the availability of biosimilars to health care professionals and patients.***

European Commission

Next steps

- **8 contributions:** innovators, generic industry, patient organisation and hospital pharmacists.

- **Experience from Member States**: written procedure via the Phamaceutical Committee? Discussion at the next STAMP meeting?

- **Towards a clarification of the note on duplicate?**

European Commission

Thank you!

Annexe 13

EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND FOOD SAFETY DIRECTORATE-GENERAL

Health systems, medical products and innovation
Medicines: policy, authorisation and monitoring

PHARM 780

PHARMACEUTICAL COMMITTEE
7 November 2019

Subject: **Duplicate marketing authorisations for biological medicinal products**[1]

Agenda item 5

This point was presented in the Pharmaceutical Committee meeting of October 2018. The purpose of this document is to inform Member States of the results of the targeted Stakeholder consultation[2] which took place from 18 May to 10 September 2018 and to exchange views on the possible revision of the Commission note[3] on the handling of duplicate marketing authorisation applications.

1. Background

In the framework of the centralised procedure, only one marketing authorisation may be granted to an applicant for a specific medicinal product[4]. In view of the unique nature and EU dimension of marketing authorisations granted under the centralised procedure, Regulation (EC) 726/2004 limits the ability of applicants/holders to obtain more than one marketing authorisation per medicinal product.

In particular, Article 82(1) 2nd subparagraph of Regulation (EC) 726/2004 provides that:

> *"the Commission shall authorise the same applicant to submit more than one application to the Agency for that medicinal product when there are objective verifiable reasons relating to public health regarding the availability of medicinal products to health-care professionals and/or patients, or for co-marketing reasons."*

[1] This document has not been adopted by the European Commission and, therefore, it does not reflect an official position of the European Commission. It is only meant to be a tool for discussion and the views expressed therein do not necessarily reflect those of the Commission and its services.
[2] https://ec.europa.eu/health/human-use/consultations/20180518_biologicalmedicinalproducts_en
[3] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/latest_news/2011_09_duplicates_note_upd_01.pdf
[4] Article 82 (1) first subparagraph of Regulation (EC) 726/2004.

In such cases, the Commission assesses whether the conditions of Article 82(1) are met on a case-by-case, taking into account the overall objectives of preserving public health and the harmonisation of centrally authorised products[5]. In cases where the Commission agrees to the submission of a further application for the same medicinal product ("duplicate marketing authorisation"), the choice of the legal basis remains the sole responsibility of the applicant.

To be noted: Article 82 (1) concerns marketing authorisation applications under the centralised procedure. There are no corresponding provisions in Directive 2001/83/EC that apply to nationally authorised products.

2. The specific case of duplicate marketing authorisation applications (MAA) of biological medicinal products

Under Article 82(1), the Commission shall agree to the application for a duplicate if there are objective verifiable reasons relating to public health regarding the availability of medicinal products to health-care professionals and/or patients. According to Annex I.1 of the 2011 Commission note on the Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications, "*The first introduction of a generic product by the holder of the reference medicinal product can also improve the availability of a medicinal product. This is because the first entry of a generic to the market has an impact on availability as it usually increases accessibility".*

The 2011 note did not include specific considerations with regard to biological products and/or biosimilar medicines. Granting of duplicate marketing authorisations as generics in the case of biological medicinal products has raised concerns from the generic industry. They underlined the impact this may have on the biosimilar market at national level, as only originator companies can request a duplicate of their own biological medicinal product as a generic. As national pricing, reimbursement and substitution rules in the European Union are generally linked to the regulatory status of the medicinal product, they consider that this would affect choice and competition, and also undermine the EU concept of biosimilar medicines, and ultimately may limit the range of options available to patients.

3. Results of the consultation

The Commission received feedback from 9 Member State Competent Authorities and 10 representatives of generic and innovative industries, healthcare professionals and patients organisations.

The results of the consultation are presented in a summary report which is annexed to this working document.

4. Possible revisions to the Commission note

In light of the results of the targeted consultation on the specific case of duplicate MAA explained under 2 above the Commission services are considering amending the Annex I.1. of the Commission note on duplicates relating to public health reasons along the following approach:

> A duplicate marketing authorisation is an exceptional process. For duplicates (chemical or biologics) requested on the basis of public health reasons the

[5] For further details, see the Commission services note on the handling of Duplicate Marketing Authorisation Application fn. 3 (supra)

applicant should provide specific evidence with regards to the product in question to allow the Commission to verify a **positive effect on availability.** Taking into account the experience gained with market realities, the first entry of a generic on the market is not automatically considered to increase availability.

The applicant should justify why a duplicate is needed and demonstrate how a second marketing authorisation would increase availability and patient access, based on objective and verifiable reasons, as required in Article 82 (1) of Regulation 726/2004. In this regard, one possibility is to ask the applicant, as part of their justification for increased availability and patient access, to list the Member States where the "first" medicinal product is *actually* marketed and indicate where the duplicate will be made available. If the market intention does not cover the entire EU, justification should be provided and the Member States in which the product is not to be placed on the market should be listed.

5. Exchange of views

Member States are invited to:

- Comment on the proposed approach under point 4 above;
- Indicate whether they have had any further experience with duplicates of centrally authorised biological products on their markets since the public consultation ended.

Annex to the working document

EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

Health systems, medical products and innovation
Medicines: policy, authorisation and monitoring

SUMMARY REPORT

Subject: **Synopsis of contributions received following the targeted stakeholder & Competent Authority consultations on duplicate marketing authorisations for biological medicinal products**

The arguments presented in this document are a summary of those presented by the relevant stakeholders during the targeted consultations. They do not represent the European Commission's official position and do not prejudge any decision of the Commission on the matter.

1. Objective of the consultation

From 18 May to 10 September 2018 the Commission launched a targeted consultation directed to stakeholders. The objective was to ***seek their views on the issue of granting duplicate marketing authorisations for biological medicinal products (MPs) on the grounds that they would be a "first generic".*** More specifically, it aimed to seek their views on ***the impact that such authorisations would have on the availability of biosimilars to healthcare professionals and patients***. One possible consideration was that such authorisations could have anticompetitive effects and undermine other treatment options available to patients. On this basis, the Commission presented an indicative alternative wording of Annex I (part 1) of the Commission note on handling duplicate marketing authorisation applications[6].

On 23 October 2018, the Commission circulated the above consultation document to Member State Competent Authorities in the framework of the Pharmaceutical Committee[7]. In addition, it submitted a series of questions requesting their comments and possible experience on the issue. The questions focused, among others; on the ***effect*** that duplicate marketing authorisations of generics of biological medicinal products have ***on the availability of relevant medicinal products to healthcare professionals and patients*** given the possible alternative of biosimilars.

[6] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/latest_news/2011_09_duplicates_note_upd_01.pdf

[7] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/81meeting/pharm759_4iv_duplicates_en.pdf

2. Responders

The Commission received feedback from **9 Member State Competent Authorities and 10 representatives of generic and innovative industries, healthcare professionals and patients organisations.** Specifically, these are broken down to: 1 patient organisation, 1 healthcare professional organisation, 4 entities belonging to the generics industry and 4 entities representing originator companies. For more detailed information on the identity of the responders please refer to the table annexed to this note.

3. Main arguments put forward in the consultation

According to Article 82(1) of Regulation (EC) 726/2004 (the Regulation), a MP of the same applicant can only receive a duplicate marketing authorisation "[…] *if there are objective verifiable reasons relating to public health regarding the availability of medicinal products to health-care professionals and/or patients, or for co-marketing reasons"*.

The current Commission note[8], in Annex I, accepts that the first introduction of a generic by the holder of the reference MP can improve the availability of the MP because such a first entry of a generic on the market usually increases accessibility.

a. Arguments that are generally in favour of a stricter scrutiny for generics of biological MPs

The arguments under this section were drawn from the input of the majority of Member State Competent Authorities participating in the consultation and stakeholders representing the generics industry, a patients organisation and a healthcare professionals organisation.

Contrary to their chemical counterparts, only originator companies can produce *generics of biologic* MPs (hereafter autobiologicals) following the procedure of Art. 10(1) of Directive 2001/83 EC (the Directive). This is because of manufacturing/technological reasons due to which only autobiologicals comply with the definition laid down in Art. 10(2)(b) of the Directive, whereas any "competing" biologic MPs can only be characterised as "biosimilars" and receive authorisations following Art. 10(4) of the Directive. This difference is the reason why autobiologicals and their biosimilar counterparts may have a *de facto* uneven position on the national market. As a result, differences among Member State health systems can influence market access for certain competing products which, in time, potentially results to an negative effect on availability of the MP to patients and healthcare professionals.

The impossibility to characterise biosimilars as "generics" has repercussions on a series of factors that influence market access. The most important factors reported are the following:

- **Differences in the investment/development and authorisation phases**
  Contrary to generics of biological products, which may benefit from the Art. 10(1) derogations relating to pre-clinical tests and clinical trials, biosimilars have to invest time and money for pre-clinical tests and clinical studies demonstrating biosimilarity to the reference MP. As such, they are subject to additional costs

[8] Cf. footnote 1

and time losses in the investment/development and authorisation phases, which also has an impact on their marketing value and market penetration capabilities.

- **Eligibility for pharmacy substitution**
  The vast majority of EU MSs either do not allow pharmacy substitution for biosimilar medicines or such substitution is not practiced. Whereas when a MP is characterised as a "generic", substitution is in principle automatically allowed as generics benefit from the premise that they are exact copies of the innovative product. The result is that when it comes to substitution practices, autobiologicals are placed on a privileged position compared to biosimilar MPs.[9]

- **Clinical medical supervision**
  Placing autobiologicals on the market with a generic "status" can reportedly affect the decision making of physicians and clinical decision makers in treatment monitoring. This is partly because it opens the way for misconceptions by medical practitioners (and patients) as to the differences of therapeutic properties between autobiologicals and their bioequivalent MPs. In effect, the bioequivalent alternative can erroneously be regarded as a less effective treatment compared to the original and its generic (true) copy.

- **Pricing policies**
  An autobiological MP will almost certainly be marketed at a lower price than its reference product. It is common for generic medicines to have a mandatory price decrease compared to that of the originator medicine ("price linkage" markets). Biosimilars may also be subject to price linkage, but the originator price list decrease applied for generic medicines is typically much bigger than that observed for biosimilars[10]. The resulting situation would allow originator companies to severely undercut the price of potential biosimilar competitors while allowing the reference originator product to maintain a high price. Such practices could be a tool for the originator company to capture the market more effectively.[11]

- **Tendering/procurement procedures**
  The tendering systems in MSs can be multi winner or single winner tender systems; INN-based or not. In single winner/INN-based systems autobiologicals and biosimilars compete for the tender regardless of their regulatory pathway. In this context, concerns may arise when autobiologicals are used as a tool to influence pricing dynamics to drastically reduce the market value for the first biosimilar medicine. In another example, in multi winner systems (e.g. Italy) both the originator MP and its autobiological can theoretically participate in and win the tender process. In such a case, the originator company would essentially be competing against itself with two of its own MPs, possibly even produced in the same manufacturing plant. Such practices can be unfavourable to competitors and may also lead to supply disruptions.[12]

---

[9] In 5 EU MSs there is a clear or potential competitive disadvantage for biosimilars.

[10] N.B: this reference refers to price reductions observed in *chemical* MPs. Steep price differences are not necessarily observed in the case of autobiologicals given the high production costs for those molecules.

[11] In 17 EU MSs there is a clear or potential competitive disadvantage for biosimilars according to one submission.

[12] In 12 EU MSs there is a clear or potential competitive disadvantage for biosimilars according to the generics industry.

- **General remarks made by stakeholders and certain member states**

Even though the introduction of autobiologicals in the market can *initially* have a positive effect on availability, *in the long term* they may have a negative effect on the availability of biosimilars. This also opens up the possibility of undercutting competing MPs through anticompetitive pricing practices such as price dumping in tendering processes.

Two stakeholders expressed the view that the Commission should take measures to level the playing field. Duplicate requests should not be accepted solely on the basis that the product is a first generic of the reference MP. It was also mentioned by one stakeholder that a duplicate authorisation should lose its validity once it is proven that biosimilar alternatives exist at a sufficient quantity to adequately meet demand. The same respondent also contended that to solve the problem at hand, the Commission should go even further, questioning whether biological MPs should be allowed to receive generic status at all. A similar argument expressed advocates that duplicate authorisations for biologics shouldn't be based at all on Article 10(1) of Directive 2001/83/EC. The dichotomy **reference medical product vs generic** (for chemical MPs) can only be mirrored by **reference medicinal product vs biosimilar** (for their biological counterparts). An introduction of a third category of autobiologicals would in essence be contrary to the system created by Articles 10 and 82(1) of the Directive and Regulation respectively.

b. Arguments that are generally against a stricter scrutiny for generics of biological MPs

The arguments under this section mostly reflect the views of originator companies.

- **Generics of biological MPs inherently improve availability and should be treated in the same way as their chemical counterparts**

Article 82(1) of the Regulation allows for the provision of Duplicate MAs for medicinal products under certain circumstances, this includes generics of biological MPs. Public health reasons, in particular regarding the availability of medicinal products to healthcare professionals and patients justify such practice.

The first introduction of an autobiological will inherently increase availability of the said medicinal substance on the market, as it will be marketed *in addition to* the reference biological product as well as any other possible competing products. Such an addition will have a positive effect on availability for patients and healthcare professionals.

Furthermore, any duplicate authorisation for a first generic can be granted with a full label, without carving out any indications that may be covered by patent protection for the innovative product. This may lead to an increase in availability and accessibility for a larger section of the patient population.

It follows that when it comes to duplicate Marketing Authorisations, from a legal standpoint; generics of biologicals medicinal products should not be treated any differently from their chemical counterparts and should be subject to the exact same authorisation criteria. This is because generics of biological medicinal products are not

any different from their chemical counterparts in terms of the effect they have on availability. There is, therefore, no reason to exclude biological products from the application of the duplicate guidance, or require any additional evidence over and above what is provided for small molecule products. Proper substantiation and provision of sound evidence should support all duplicate applications when concerning generics (biologicals or other).

- **The practical difficulty of providing evidence and substantiation – demand for clarity**

The change the Commission proposes in the body text of Annex I is as follows: "*Requests for duplicate marketing authorisations need to be properly substantiated and based on sound evidence*". The standard applied under this wording is quite high. This creates a practical problem for the applicants as well as potentially the Commission as it is hard to apply such a standard in practice.

It is not clear how a marketing authorisation holder (whether for a small molecule or a biological product) will be able to provide reasoning that is "properly substantiated and based on sound evidence". Especially when such reasoning relates to the launch of a product that has, by definition, not yet been authorised, and where the pricing negotiations that follow vary from one Member State to another and are unpredictable in outcome. The outcome will often affect the decision whether to launch the MP in a particular Member State. As such, the marketing authorisation holder will not be able to provide "sound evidence" of the extent to which the authorisation will increase availability. If the Commission applies the proposed wording, it needs to clarify what "*properly substantiated*" and "*sound evidence*" actually entail.

- **Issues created by changing the established practice**

The current logic has been the guiding force in the application of Article 82(1) and has been followed by the Commission for years. It is currently reflected in its 2011 guidance, which was issued at a time when biological medicinal products were well known and were already available on the market.

The proposed revision of Annex I to the Commission note on Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications will change the established practice used to apply the legal provision of Article 82(1). Any change to such practice needs to be properly justified, clearly stating the reasons why the introduction of a first generic of a chemical medicinal product is considered to improve the availability of the product and why, either in general or under specific circumstances, the introduction of a "first generic" of a biological medicinal product is not. Such a substantiated approach is also required if the Commission is to respect the principles of equal treatment and protection of legitimate expectations of applicants.

Finally, a procedural point made by one stakeholder pertains to the scope of the Commission consultation. The targeted consultation asks stakeholders to comment on a specific provision of the Commission note and a proposed change to how the Commission makes the public health assessment when examining applications for duplicate marketing authorisations relating to biological medicinal products. Any outcome of the consultation should be restricted in affecting this specific issue and

cannot entail changes to other items included in the document unless proper consultation takes place.

c. Member State Competent Authorities' experience and specific comments

The specific consultation launched towards National Competent Authorities focused in particular on the following issues:

- Their views on the impact of duplicate marketing authorisations of biological medicinal products on the availability of biosimilars to healthcare professionals and patients.
- Their experience on the first introduction of generic MPs in terms of availability of the MP to patients.
- Their experience in terms of increase of availability when it comes to autobiologicals.
- Their opinion on whether the Guidance should address the specificities of biosimilars.

The feedback received from National Competent Authorities (NCAs) showed that there is no experience on the actual effect duplicate authorisations for autobiologicals have on availability. At least in the framework of this consultation no such actual/practical cases were mentioned.

Even though, in principle, the first introduction of a generic MP (chemical or biological) improves availability and reduces prices. The first introduction of a generic (chemical or biological) medicinal product *per se* improves availability to patients as there is usually a mandatory price reduction on generic products. The originator however does not have an interest to keep prices low permanently. A duplicate could be used as a vehicle to deter competing biosimilars from entering or staying on the market. Therefore, the introduction of an autobiological on the market can have (theoretically at least) negative effects on availability in the long term as biosimilars have a proven record in improving availability.

With the exception of Hungary, all Member State NCAs that participated in the consultation agree that the Commission guidance needs to be revised. One Member Statre argued that any revision of the note should also aim to clarify the scope of Article 82(1) with reference to all the potential inclusion and exclusion criteria. If necessary, the guidance should include in what scenarios such criteria would be applicable. Another Member State puts in question whether a duplicate MA should be provided on the basis of Art. 10(1) in cases where the request is made near or after the end of the patent term/exclusivity period, or even whether biological MPs can be given "generic" status at all unless the applicant is able to show that the manufacturing method is also identical to the reference product.

Almost all respondents agreed that more clarity is needed on what "*properly substantiated*" and "*sound evidence*" actually entail. Terminology on this issue also needs clarification. There are many emerging terms used by relevant actors which are not seen in the legislation and can be confusing. Such terms include "autobiologicals", "biosimilars", "biogenerics", "autobiosimilars", "autogeneric", "bioidentical", "biosimilar generics" etc. A discussion among NCAs and the Commission would be opportune and would help to increase transparency and respond to these questions.

4. Conclusion

Representatives from the generics industry, healthcare/patients organisations and the majority of the Member State Competent Authorities that participated in the consultation consider, in principle, that duplicate authorisations for generics of biological MPs have a potential negative effect on availability, especially in relation to the availability of biosimilar alternatives on the market. According to this logic, the introduction of an autobiological cannot be assumed to have an automatic positive effect on availability and it would be for the applicant to demonstrate that this is the case.

Representatives of originator companies consider that the current long-standing practice accepts that duplicate MAs for a first generic will generally have a positive effect on availability and that there are no objective reasons to treat biological generics differently than their chemical counterparts. Consequently, the first introduction of an autobiological should be regarded as having the same positive effect on availability as it is currently assumed for generics of chemical products and that proper substantiation and evidence should be a requirement for both chemical and biological generic MPs authorised under article 82(1).

Specifically regarding the experience gained on the subject, it seems that a majority of Member State Competent authorities that responded to the consultation recognise that autobiologicals have a potential to adversely affect availability in the long run. Most arguments however are made on a theoretical basis, as there is still not enough experience to draw practical conclusions on the issue.

Finally, the vast majority of stakeholders consulted are of the opinion that more clarity is required as to how the legal provision of Article 82(1) is to be applied and specifically what will “properly substantiated” and “sound evidence” actually entail.

Annex (1): Table of contributions received

Annex

Synopsis of contributions received following the targeted stakeholder & Competent Authority consultations on duplicate marketing authorisations for biological medicinal products

Company	Category	SME	Transparency register ID Nr.
European Association of Hospital Pharmacists (EAHP)	Healthcare professional organisation	N/A	82950919755-02
European Cancer Patient Coalition (ECPC)	Patient organisation	N/A	-
KERN Pharma S.L.	Generic industry	NO	-
Medicines for Europe	Generic industry	N/A	48325781850-28
ProGenerica e.V.	Generic industry	-	-
WinMedica	Generic industry company	YES	-
European Biopharmaceutical Enterprises	Originator companies	N/A	768792210017-73
European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations	Originator companies	N/A	38526121292-88
Pfizer N.V.	Originator company	NO	4263301811-33
Sanofi	Originator company	NO	61291462764-77

Member State Competent Authorities that replied to the consultation:

Belgium, Denmark, Spain, Finland, France, Hungary, the Netherlands, Portugal, Sweden

Annexe 14

Ce texte constitue seulement un outil de documentation et n'a aucun effet juridique. Les institutions de l'Union déclinent toute responsabilité quant à son contenu. Les versions faisant foi des actes concernés, y compris leurs préambules, sont celles qui ont été publiées au Journal officiel de l'Union européenne et sont disponibles sur EUR-Lex. Ces textes officiels peuvent être consultés directement en cliquant sur les liens qui figurent dans ce document

►**B** **DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL**

du 6 novembre 2001

instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

(JO L 311 du 28.11.2001, p. 67)

Modifiée par:

		Journal officiel		
		n°	page	date
►**M1**	Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003	L 33	30	8.2.2003
►**M2**	Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003	L 159	46	27.6.2003
►**M3**	Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004	L 136	85	30.4.2004
►**M4**	Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004	L 136	34	30.4.2004
►**M5**	Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006	L 378	1	27.12.2006
►**M6**	Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007	L 324	121	10.12.2007
►**M7**	Directive 2008/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008	L 81	51	20.3.2008
►**M8**	Directive 2009/53/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009	L 168	33	30.6.2009
►**M9**	Directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009	L 242	3	15.9.2009
►**M10**	Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010	L 348	74	31.12.2010
►**M11**	Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011	L 174	74	1.7.2011
►**M12**	Directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012	L 299	1	27.10.2012
►**M13**	Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017	L 117	1	5.5.2017
►**M14**	Règlement (UE) 2019/5 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018	L 4	24	7.1.2019
►**M15**	Règlement (UE) 2019/1243 du Parlement européen et du Conseil du 20 juin 2019	L 198	241	25.7.2019

Rectifiée par:

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

►**C2** Rectificatif, JO L 276 du 21.10.2011, p. 63 (2010/84/UE)

▼B

DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 6 novembre 2001

instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

TITRE I

DÉFINITIONS

Article premier

Aux fins de la présente directive, on entend par:

▼M4

_____

2) *médicament:*

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

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

▼B

3) *substance:*

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

— humaine, telle que:

le sang humain et les produits dérivés du sang humain,

— animale, telle que:

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

— végétale, telle que:

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

— chimique, telle que:

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

▼M11

3 *bis*) *substance active:*

toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif dudit médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical;

3 *ter*) *excipient:*

tout composant d'un médicament, autre qu'une substance active et les matériaux d'emballage;

▼B

4) *médicament immunologique:*

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

a) les vaccins, toxines ou sérums recouvrant notamment:

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

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

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

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

▼M6

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

Un produit tel que défini à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante ([1]);

▼M4

5) *médicament homéopathique:*

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

▼B

6) *médicament radiopharmaceutique:*

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

7) *générateur de radionucléides:*

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

8) ►M4 *trousse* ◄*:*

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

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

▼B

9) *précurseur de radionucléides:*

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

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

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

▼M10

11) *effet indésirable:*

une réaction nocive et non voulue à un médicament;

▼B

12) *effet indésirable grave:*

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

13) *effet indésirable inattendu:*

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

▼M10

_____

15) *étude de sécurité postautorisation:*

toute étude portant sur un médicament autorisé et visant à identifier, décrire ou quantifier un risque de sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques;

▼B

16) *abus de médicaments:*

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

17) *distribution en gros des médicaments:*

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

▼**M11**

17 *bis*) *courtage de médicaments:*

toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments, à l'exception de la distribution en gros, qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment et au nom d'une personne physique ou morale;

▼**B**

18) *obligation de service public:*

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

▼**M4**

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

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

▼**B**

19) *prescription médicale:*

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

▼**M4**

20) *nom du médicament:*

le nom, qui peut être soit un nom de fantaisie, ne pouvant se confondre avec la dénomination commune, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

▼**B**

21) *dénomination commune:*

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

22) *dosage du médicament:*

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

23) *conditionnement primaire:*

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

24) *emballage extérieur:*

l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire;

25) *étiquetage:*

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

▼B

26) *notice:*

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

▼M14

26 *bis*) *modification ou modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché:*

un changement apporté au contenu des informations et des documents visés:

a) à l'article 8, paragraphe 3, aux articles 9 à 11 et à l'annexe I de la présente directive, à l'article 6, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 et à l'article 7 du règlement (CE) n° 1394/2007; et
b) dans les termes de la décision délivrant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, y compris le résumé des caractéristiques du produit et toutes conditions, obligations ou restrictions ayant des effets sur l'autorisation de mise sur le marché, ou des modifications à l'étiquetage ou à la notice en raison de modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit.

▼M4

27) *agence:*

l'Agence européenne des médicaments instituée par le règlement (CE) n° 726/2004 ([1]);

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

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

28 *bis*) *rapport bénéfice/risque:*

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

▼M10

28 *ter*) *système de gestion des risques:*

un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier, de décrire, de prévenir ou de réduire au minimum les risques liés à un médicament, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et interventions;

28 *quater*) *plan de gestion des risques:*

une description détaillée du système de gestion des risques;

28 *quinquies*) *système de pharmacovigilance:*

un système utilisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et par les États membres afin de s'acquitter des tâches et des responsabilités leur incombant en application du titre IX et qui vise à surveiller la sécurité des médicaments autorisés et à repérer toute modification de leur rapport bénéfice/risque;

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

▼**M10**

28 *sexies*) *dossier permanent du système de pharmacovigilance:*

une description détaillée du système de pharmacovigilance employé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant un ou plusieurs médicaments autorisés;

▼**M3**

29) *médicament traditionnel à base de plantes:*

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

30) *médicament à base de plantes:*

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

31) *substances végétales:*

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

32) *préparations à base de plantes:*

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

▼**M11**

33) *médicament falsifié:*

tout médicament comportant une fausse présentation de:

a) son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants;

b) sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché; ou

c) son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.

La présente définition n'inclut pas les défauts de qualité non intentionnels et s'entend sans préjudice des violations des droits de propriété intellectuelle.

▼B

TITRE II

CHAMP D'APPLICATION

▼M4

Article 2

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

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

▼M11

3. Nonobstant le paragraphe 1 du présent article et l'article 3, point 4), le titre IV de la présente directive s'applique à la fabrication de médicaments exclusivement destinés à l'exportation ainsi qu'aux produits intermédiaires, aux substances actives et aux excipients.

4. Le paragraphe 1 s'entend sans préjudice des articles 52 *ter* et 85 *bis*.

▼B

Article 3

La présente directive ne s'applique pas:

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

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

▼M4

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

▼B

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

5) aux radionucléides utilisés sous forme scellée;

▼M4

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

([1]) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

▼M6

7) aux médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) n° 1394/2007, préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé.

La fabrication de ces produits est autorisée par l'autorité compétente de l'État membre. Les États membres veillent à ce que les exigences nationales de traçabilité et de pharmacovigilance, ainsi que les normes de qualité spécifiques mentionnées au présent paragraphe, soient équivalentes à celles prévues au niveau communautaire pour les médicaments de thérapie innovante pour lesquels une autorisation est nécessaire en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ([1]).

▼B

Article 4

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

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

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

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

▼M6

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

([1]) JO L 136 du 30.4.2004, p. 1. Règlement modifié par le règlement (CE) n° 1901/2006 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).
([2]) JO L 207 du 30.7.1986, p. 1.

▼M4

Article 5

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

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

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

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

▼B

TITRE III

MISE SUR LE MARCHÉ

CHAPITRE 1

Autorisation de mise sur le marché

Article 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 726/2004, lues en combinaison avec le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique ([2]) et le règlement (CE) n° 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Lorsqu'un médicament a obtenu une première autorisation de mise sur le marché conformément au premier alinéa, tout dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une

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

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

▼M4

autorisation conformément au premier alinéa ou être inclus dans l'autorisation de mise sur le marché initiale. Toutes ces autorisations de mise sur le marché sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale, notamment aux fins de l'application de l'article 10, paragraphe 1.

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

▼B

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

Article 7

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

Article 8

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament ne relevant pas d'une procédure instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93, une demande doit être introduite auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

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

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

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

▼M4

b) nom du médicament;

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

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

▼B

d) description du mode de fabrication;

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

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

▼M4

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

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

▼M11

h *bis*) une confirmation écrite attestant que le fabricant du médicament a vérifié que le fabricant de la substance active a respecté les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication en effectuant des audits, conformément au point f) de l'article 46. Cette confirmation écrite mentionne la date de l'audit et inclut une déclaration attestant que les résultats obtenus permettent d'affirmer que la fabrication est conforme aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication;

▼M4

i) résultat des essais:

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

— précliniques (toxicologiques et pharmacologiques),

— cliniques;

▼M10

i *bis)* un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du demandeur et comprenant les éléments suivants:

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

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

— les coordonnées de la personne qualifiée,

— une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste qu'il dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités énoncées au titre IX,

— l'adresse du lieu où le dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné est conservé;

i *bis bis)* Le plan de gestion des risques décrivant le système de gestion des risques que le demandeur mettra en place pour le médicament concerné, accompagné de son résumé;

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

l) des copies des documents suivants:

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

— le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en application de l'article 11 ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre en application de l'article 21, ainsi que la notice proposée conformément à l'article 59 ou approuvée par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 61,

— les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans l'Union ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision;

▼M4

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

▼M10

_____

▼M4

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

▼M10

Le système de gestion des risques visé au premier alinéa, point i *bis bis)*, est proportionné aux risques avérés et aux risques potentiels du médicament, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité postautorisation.

Les informations visées au premier alinéa sont mises à jour en tant que de besoin.

▼B

Article 9

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

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

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

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

▼**M4**

Article 10

1. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 6 depuis au moins huit ans dans un État membre ou dans la Communauté.

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

Le premier alinéa est aussi applicable lorsque le médicament de référence n'a pas été autorisé dans l'État membre où la demande concernant le médicament générique est déposée. Dans un tel cas, le demandeur mentionne dans la demande l'État membre où le médicament de référence est ou a été autorisé. À la demande de l'autorité compétente de l'État membre où la demande est déposée, l'autorité compétente de l'autre État membre lui fait parvenir, dans un délai d'un mois, une confirmation que le médicament de référence est ou a été autorisé, accompagnée de sa composition complète et, le cas échéant, de toute autre documentation pertinente.

La période de dix ans visée au deuxième alinéa est portée à onze ans au maximum si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes.

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

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

b) «médicament générique», un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables.

▼M4

3. Lorsque le médicament ne répond pas à la définition du médicament générique visée au paragraphe 2, point b), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés sont fournis.

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

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

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

Article 10 bis

Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que les substances actives du médicament sont d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans la Communauté et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité en vertu des conditions prévues à l'annexe I. Dans ce cas, les résultats de ces essais sont remplacés par une documentation bibliographique scientifique appropriée.

Article 10 ter

En ce qui concerne un médicament contenant des substances actives entrant dans la composition de médicaments autorisés, mais qui n'ont pas encore été associées dans un but thérapeutique, les résultats des nouveaux essais précliniques et cliniques relatifs à l'association de ces substances sont fournis conformément à l'article 8, paragraphe 3, point i), sans qu'il soit nécessaire de fournir la documentation scientifique relative à chaque substance active individuelle.

▼**M4**

Article 10 quater

Après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation peut consentir à ce qu'il soit fait recours à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique figurant au dossier du médicament en vue de l'examen d'une demande subséquente relative à d'autres médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique.

Article 11

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

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

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

3. forme pharmaceutique;

4. informations cliniques:

   4.1. indications thérapeutiques;

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

   4.3. contre-indications;

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

   4.5. interactions médicamenteuses et autres;

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

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

   4.8. effets indésirables;

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

▼M4

5. propriétés pharmacologiques:

   5.1. propriétés pharmacodynamiques;

   5.2. propriétés pharmacocinétiques;

   5.3. données de sécurité précliniques;

6. informations pharmaceutiques:

   6.1. liste des excipients;

   6.2. incompatibilités majeures;

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

   6.4. précautions particulières de conservation;

   6.5. nature et contenu du conditionnement primaire;

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

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

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

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

10. date de mise à jour du texte;

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

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

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

▼M10

Dans le cas de médicaments figurant sur la liste prévue à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004, le résumé des caractéristiques du produit inclut la mention suivante: «Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire». Ladite mention est précédée du symbole noir visé à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 et suivie d'une phrase explicative standard appropriée.

▼M10

Tous les médicaments sont assortis d'un texte standard invitant expressément les professionnels de la santé à signaler tout effet indésirable suspecté selon le système national de notification spontanée visé à l'article 107 *bis*, paragraphe 1. Différents modes de notification, dont la notification par voie électronique, sont rendus accessibles, conformément à l'article 107 *bis*, paragraphe 1, deuxième alinéa.

▼M4

Article 12

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

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

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

▼B

CHAPITRE 2

Dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques

▼M4

Article 13

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

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

▼B

Article 14

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

— voie d'administration orale ou externe,

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

▼B

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

▼M15

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 121 *bis* modifiant le premier alinéa, troisième tiret, si de nouvelles connaissances scientifiques le justifient.

▼B

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

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

▼M4

_____

▼B

Article 15

La demande d'enregistrement simplifiée spéciale peut couvrir une série de médicaments obtenus à partir de la (des) même(s) souche(s) homéopathique(s). À cette demande sont joints les documents suivants, dans le but de démontrer, en particulier, la qualité pharmaceutique et l'homogénéité des lots de fabrication de ces médicaments:

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

▼M4

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

▼B

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

— autorisation de fabriquer les médicaments en question,

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

▼M4

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

▼B

— données concernant la stabilité du médicament.

▼B

Article 16

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

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

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

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

▼M3

CHAPITRE 2 bis

Dispositions particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes

Article 16 bis

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

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

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

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

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

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

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

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

▼**M3**

Article 16 ter

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

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

Article 16 quater

1. À la demande sont joints:

a) les renseignements et documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▼**M3**

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

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

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

Article 16 quinquies

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

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

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

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

Article 16 sexies

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

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

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

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

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

▼M3

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

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

Article 16 septies

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

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

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

Article 16 octies

▼M10

1. L’article 3, paragraphes 1 et 2, l’article 4, paragraphe 4, l’article 6, paragraphe 1, l’article 12, l’article 17, paragraphe 1, les articles 19, 20, 23, 24, 25, 40 à 52, 70 à 85, 101 à 108 *ter*, l’article 111, paragraphes 1 et 3, les articles 112, 116, 117, 118, 122, 123 et 125, l’article 126, deuxième alinéa, et l’article 127 de la présente directive ainsi que la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain ([1]) s’appliquent par analogie à l’enregistrement de l’usage traditionnel délivré en vertu du présent chapitre.

▼M3

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

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

([1]) JO L 262 du 14.10.2003, p. 22.

▼**M3**

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

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

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

Article 16 nonies

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▼**M3**

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

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

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

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

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

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

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

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

Les monographies de plantes médicinales sont publiées.

4. Les dispositions générales du règlement (CEE) n° 2309/93 concernant le comité des médicaments à usage humain s'appliquent par analogie au comité des médicaments à base de plantes.

▼**M3**

Article 16 decies

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

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

▼**B**

CHAPITRE 3

Procédure relative à l'autorisation de mise sur le marché

▼**M4**

Article 17

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

Les demandes d'une autorisation de mise sur le marché pour un même médicament dans plus d'un État membre, sont introduites conformément aux ►**M10** articles 28 ◄ à 39.

2. Lorsqu'un État membre constate qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un même médicament est déjà examinée dans un autre État membre, l'État membre concerné refuse de procéder à l'évaluation de la demande et informe le demandeur que les ►**M10** articles 28 ◄ à 39 s'appliquent.

Article 18

Lorsqu'un État membre est informé, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point l), qu'un autre État membre a autorisé un médicament qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre concerné, il refuse la demande si celle-ci n'a pas été introduite conformément aux ►**M10** articles 28 ◄ à 39.

▼**B**

Article 19

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

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

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

▼B

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

Article 20

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin que:

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

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

Article 21

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

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

▼M10

3. Les autorités nationales compétentes rendent publiquement accessible sans retard, pour chaque médicament qu'elles ont autorisé, l'autorisation de mise sur le marché, la notice, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que toute condition fixée en application des articles 21 *bis*, 22 et 22 *bis* et les délais définis pour la réalisation de ces conditions.

4. Les autorités nationales compétentes rédigent un rapport d'évaluation et émettent des commentaires sur le dossier concernant les résultats des tests pharmaceutiques et précliniques, les essais cliniques, ainsi que le système de gestion des risques et de pharmacovigilance mis en place pour le médicament concerné. Le rapport d'évaluation est mis à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament concerné sont disponibles.

▼**M10**

Les autorités nationales compétentes mettent sans retard à la disposition du public le rapport d'évaluation, ainsi que les raisons justifiant leur avis, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale. Les motifs sont indiqués séparément pour chaque indication demandée.

Le rapport public d'évaluation contient un résumé qui doit être compréhensible par le public. Le résumé contient notamment une section relative aux conditions d'utilisation du médicament.

Article 21 bis

En complément des dispositions énoncées à l'article 19, une autorisation de mise sur le marché d'un médicament peut être assortie d'une ou de plusieurs des conditions suivantes:

a) certaines mesures garantissant l'utilisation sûre du médicament à inclure dans le système de gestion des risques;

b) la réalisation d'études de sécurité postautorisation;

c) le respect d'obligations plus rigoureuses que celles énoncées au titre IX en matière d'enregistrement ou de notification des effets indésirables suspectés;

d) toute autre condition ou restriction destinée à garantir une utilisation sûre et efficace du médicament;

e) l'existence d'un système de pharmacovigilance adéquat;

f) la réalisation d'études d'efficacité postautorisation lorsque certains aspects de l'efficacité du médicament soulèvent des questions qui ne peuvent recevoir de réponse qu'après la mise sur le marché du médicament. L'obligation d'effectuer de telles études se base sur les actes délégués pris conformément à l'article 22 *ter*, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 *bis*.

L'autorisation de mise sur le marché précise, le cas échéant, dans quels délais ces conditions doivent être remplies.

Article 22

Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, l'autorisation de mise sur le marché peut être octroyée sous réserve de certaines conditions, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification aux autorités nationales compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre.

▼**M10**

Cette autorisation de mise sur le marché ne peut être octroyée que si le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure, pour des raisons objectives et vérifiables, de fournir des informations complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'utilisation et doit reposer sur l'un des motifs énoncés à l'annexe I.

Le maintien de l'autorisation de mise sur le marché est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.

Article 22 bis

1. Après avoir délivré l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente peut imposer l'obligation à son titulaire:

a) d'effectuer une étude de sécurité postautorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament autorisé. Lorsque le même souci de sécurité concerne plusieurs médicaments, l'autorité nationale compétente, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, encourage les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés à effectuer une étude de sécurité postautorisation conjointe;

b) d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. L'obligation de réaliser cette étude d'efficacité postautorisation est basée sur les actes délégués pris conformément à l'article 22 *ter*, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 *bis*.

L'imposition de pareille obligation est dûment justifiée, notifiée par écrit, et elle spécifie les objectifs et les délais pour la réalisation et la soumission de l'étude.

2. L'autorité nationale compétente prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation, dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

3. En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente retire ou confirme l'obligation. Si l'autorité nationale compétente confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée de manière à y faire figurer ladite obligation comme condition de l'autorisation de mise sur le marché et le système de gestion des risques est adapté en conséquence.

Article 22 ter

1. Aux fins de déterminer les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être requises conformément aux articles 21 *bis* et 22 *bis* de la présente directive, la Commission peut, par voie d'actes délégués pris conformément à l'article 121 *bis* et sous réserve des conditions définies aux articles 121 *ter* et 121 *quater*, adopter des mesures qui complètent les dispositions des articles 21 *bis* et 22 *bis*.

2. Lorsqu'elle adopte ces actes délégués, la Commission statue conformément aux dispositions de la présente directive.

Article 22 quater

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché inclut toute condition visée aux articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis* dans son système de gestion des risques.

▼M10

2. Les États membres informent l'Agence des autorisations de mise sur le marché qu'ils ont délivrées en les assortissant de conditions en application des articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis*.

Article 23

1. Après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, son titulaire tient compte, en ce qui concerne les méthodes de fabrication et de contrôle visées à l'article 8, paragraphe 3, points d) et h), des progrès scientifiques et techniques réalisés et apporte tous les changements nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques communément acceptées.

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

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

En particulier, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique immédiatement à l'autorité nationale compétente toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament concerné. Les informations en question comprennent les résultats tant positifs que négatifs des essais cliniques ou d'autres études pour toutes les indications et populations, qu'elles figurent ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que des données concernant toute utilisation du médicament d'une manière non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations sur le médicament soient mises à jour d'après les connaissances scientifiques actuelles, y compris les conclusions des évaluations et les recommandations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments, institué en vertu de l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004.

4. Afin que le rapport bénéfice/risque puisse être évalué en continu, l'autorité nationale compétente peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de lui transmettre des données démontrant que le rapport bénéfice/risque demeure favorable. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché apporte une réponse complète et rapide à de telles demandes.

L'autorité nationale compétente peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de produire une copie de son dossier permanent du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché présente ladite copie dans un délai maximal de sept jours suivant la réception de la demande.

▼M4

Article 23 bis

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

▼**M12**

Si le médicament n'est plus mis sur le marché d'un État membre, de manière provisoire ou définitive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché le notifie également à l'autorité compétente dudit État membre. Cette notification doit avoir lieu, hormis dans des circonstances exceptionnelles, au plus tard deux mois avant l'interruption de la mise sur le marché du médicament. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe l'autorité compétente des raisons d'une telle action, conformément à l'article 123, paragraphe 2.

▼**M4**

À la demande de l'autorité compétente, en particulier dans le cadre de la pharmacovigilance, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lui communique toutes les informations relatives au volume des ventes effectuées et toute information qu'il détient en relation avec le volume des prescriptions.

▼**M8**

Article 23 ter

▼**M14**

1. Les modifications sont classées en différentes catégories selon le niveau de risque pour la santé publique et selon les incidences potentielles sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné. Ces catégories vont des modifications apportées aux termes de l'autorisation de mise sur le marché qui sont susceptibles d'avoir des conséquences majeures sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, aux modifications qui n'ont pas ou peu d'incidences sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament.

2. Les procédures d'examen des demandes de modifications sont proportionnées aux risques et aux incidences que les modifications supposent. Ces procédures vont des procédures autorisant l'introduction des modifications uniquement après approbation sur la base d'une évaluation scientifique complète, aux procédures autorisant l'introduction immédiate des modifications suivie d'une notification adressée à l'autorité compétente par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

2 *bis*. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 121 *bis* afin de compléter la présente directive:

a) en indiquant les différentes catégories de modifications; et

b) en établissant les procédures d'examen des demandes de modification des termes d'autorisations de mise sur le marché.

3. Lorsqu'elle adopte les actes délégués visées au présent article, la Commission s'efforce de rendre possible le dépôt d'une demande unique pour une ou plusieurs modifications identiques apportées aux termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché.

4. Un État membre peut continuer à appliquer les dispositions nationales en matière de modifications qui sont applicables au moment de l'entrée en vigueur du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission ([1]), aux autorisations de mise sur le marché accordées avant le 1er janvier 1998 pour des médicaments autorisés uniquement dans ledit État membre. Lorsqu'un médicament soumis à des dispositions nationales, conformément au présent article, fait ultérieurement l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un autre État membre, le règlement (CE) n° 1234/2008 s'applique à ce médicament à partir de cette date.

([1]) Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (JO L 334 du 12.12.2008, p. 7).

▼M8

5. Lorsqu'un État membre décide de continuer d'appliquer des dispositions nationales en vertu du paragraphe 4, il le notifie à la Commission. Si la notification n'a pas été effectuée avant le 20 janvier 2011, le ►M14 règlement (CE) n° 1234/2008 ◄ s'applique.

▼M4

Article 24

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

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

▼M10

À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique à l'autorité nationale compétente une version consolidée du dossier en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, y compris l'évaluation des données figurant dans les notifications d'effets indésirables suspectés et dans les rapports périodiques actualisés de sécurité transmis conformément au titre IX, ainsi que des informations concernant toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, et ce au moins neuf mois avant que l'autorisation de mise sur le marché n'expire, conformément au paragraphe 1.

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

▼M4

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

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

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

▼B

Article 25

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

▼M4

Article 26

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

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

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

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

▼M4

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

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

▼M10

_____

▼M4

Article 27

▼M10

1. Il est institué un groupe de coordination, chargé de remplir les tâches suivantes:

a) examiner toute question relative à une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans deux États membres ou plus, selon les procédures prévues au chapitre 4;

b) examiner toute question relative à la pharmacovigilance pour les médicaments autorisés par les États membres, conformément aux articles 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *duodecies* et 107 *octodecies*;

c) examiner toute question relative aux modifications des autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres, conformément à l'article 35, paragraphe 1.

L'Agence assure le secrétariat de ce groupe de coordination.

Pour s'acquitter des tâches qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, dont l'approbation et la surveillance de l'efficacité des systèmes de gestion des risques, le groupe de coordination s'appuie sur les évaluations scientifiques et les recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance visé à l'article 56, paragraphe 1, point a *bis)*, du règlement (CE) n° 726/2004.

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

Pour s'acquitter de leurs tâches, les membres du groupe de coordination et les experts s'appuient sur les ressources scientifiques et réglementaires dont disposent les autorités nationales compétentes. Chaque autorité nationale compétente contrôle le niveau scientifique des évaluations réalisées et facilite les activités des membres du groupe de coordination et des experts désignés.

L'article 63 du règlement (CE) n° 726/2004 s'applique au groupe de coordination en ce qui concerne la transparence et l'indépendance de ses membres.

▼M4

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

▼**M10**

4. Le directeur exécutif de l'Agence ou son représentant ainsi que les représentants de la Commission peuvent assister à toutes les réunions du groupe de coordination.

5. Les membres du groupe de coordination veillent à ce qu'il existe une coordination adéquate entre les activités du groupe et les travaux des autorités nationales compétentes, dont les organismes consultatifs concernés par l'autorisation de mise sur le marché.

6. À moins que la présente directive n'en dispose autrement, les États membres représentés au sein du groupe de coordination s'efforcent au mieux d'aboutir à une position par consensus sur les mesures à prendre. Si le consensus ne peut être atteint, l'avis de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination prévaut.

7. Les membres du groupe de coordination sont tenus, même après la cessation de leurs fonctions, de ne pas divulguer d'informations qui, par leur nature, sont couvertes par le secret professionnel.

CHAPITRE 4

Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée

▼**M4**

Article 28

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

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

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

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

▼M4

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

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

Article 29

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

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

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

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

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

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

▼**M4**

Article 30

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

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

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

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

Article 31

1. ►**M10** Dans des cas particuliers présentant un intérêt pour l'Union, les États membres, la Commission, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché saisissent le comité pour que la procédure visée aux articles 32, 33 et 34 soit appliquée avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire. ◄

▼**M10**

Lorsque la saisine résulte de l'évaluation des données relatives à la pharmacovigilance d'un médicament autorisé, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance est saisi et l'article 107 *undecies*, paragraphe 2, peut s'appliquer. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet une recommandation conformément à la procédure prévue à l'article 32. La recommandation finale est transmise au comité des médicaments à usage humain ou au groupe de coordination, selon le cas, et la procédure prévue à l'article 107 *duodecies* s'applique.

▼**M12**

Toutefois, lorsque l'un des critères énumérés à l'article 107 *decies*, paragraphe 1, est rempli, la procédure prévue aux articles 107 *decies* à 107 *duodecies* s'applique.

▼**M4**

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

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

▼**M12**

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

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

Si la procédure engagée en vertu du présent article a pour objet une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique, les médicaments autorisés en application du règlement (CE) n° 726/2004 qui appartiennent à ladite gamme ou classe thérapeutique sont également couverts par la procédure.

3. Sans préjudice du paragraphe 1, lorsqu'une action d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique, à quelque stade que ce soit de la procédure, un État membre peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché et interdire l'utilisation du médicament concerné sur son territoire jusqu'à ce qu'une décision définitive soit adoptée. Il informe la Commission, l'Agence et les autres États membres des raisons de son action au plus tard le jour ouvrable suivant.

4. Si l'objet de la procédure engagée en vertu du présent article, tel qu'il est déterminé conformément au paragraphe 2, comprend des médicaments autorisés en vertu du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission peut, lorsqu'une action d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique, à quelque stade que ce soit de la procédure, suspendre les autorisations de mise sur le marché et interdire l'utilisation des médicaments concernés jusqu'à ce qu'une décision définitive soit adoptée. La Commission informe l'Agence et les États membres des raisons de son action au plus tard le jour ouvrable suivant.

▼**M4**

Article 32

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

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

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

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

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

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

▼M4

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans les soixante jours suivant la réception des motifs de la demande, le comité réexamine son avis conformément à l'article 62, paragraphe 1, quatrième alinéa, du règlement (CEE) n° 726/2004. Les conclusions rendues sur la demande sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 5 du présent article.

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

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

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

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

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

d) les projets d'étiquetage et de notice.

▼B

Article 33

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

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

▼B

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

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

▼M4

Article 34

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

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

Ces adaptations prévoient que:

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

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

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

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

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

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

▼M12

Si l'objet de la procédure engagée en vertu de l'article 31 comprend des médicaments autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004 en vertu de l'article 31, paragraphe 2, troisième alinéa, de la présente directive, la Commission adopte si nécessaire des décisions modifiant, suspendant ou retirant les autorisations de mise sur le marché ou refusant de renouveler les autorisations de mise sur le marché concernées.

▼B

Article 35

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

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

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

▼M10

_____

▼B

Article 37

►M12 L'article 35 s'applique ◄ mutatis mutandis aux médicaments autorisés par les États membres à la suite de l'avis du comité donné selon l'article 4 de la directive 87/22/CEE, avant le 1er janvier 1995.

Article 38

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

▼M4

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

Article 39

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

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

▼B

TITRE IV

FABRICATION ET IMPORTATION

Article 40

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

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

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

▼B

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

▼M11

4. Les États membres enregistrent les informations relatives à l'autorisation visée au paragraphe 1 du présent article dans la banque de données de l'Union visée à l'article 111, paragraphe 6.

▼B

Article 41

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

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

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

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

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

Article 42

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

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

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

Article 43

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

Article 44

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

▼B

Article 45

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

Article 46

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

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

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

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

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

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

▼M11

f) de respecter les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments et d'utiliser seulement des substances actives fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et distribuées conformément aux bonnes pratiques de distribution des substances actives. À cette fin, le titulaire de l'autorisation de fabrication vérifie que le fabricant et les distributeurs des substances actives respectent les bonnes pratiques de fabrication et de distribution en réalisant des audits sur les sites de fabrication et de distribution du fabricant et des distributeurs des substances actives. Le titulaire de l'autorisation de fabrication procède à cette vérification soit par lui-même soit, sans préjudice des responsabilités qui lui incombent en vertu de la présente directive, par l'intermédiaire d'une entité agissant en son nom, par contrat.

Le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les excipients soient appropriés pour une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les bonnes pratiques de fabrication appropriées. Cette détermination est effectuée sur la base d'une évaluation formalisée du risque, conformément aux lignes directrices applicables visées à l'article 47, cinquième alinéa. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité appropriés, ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients, et de précédents cas de défauts de qualité. Le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les bonnes pratiques de fabrication appropriées ainsi déterminées soient appliquées. Le titulaire de l'autorisation de fabrication documente les mesures prises en vertu du présent alinéa;

▼M11

g) d'informer immédiatement l'autorité compétente et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de toute information indiquant que les médicaments couverts par son autorisation de fabrication sont falsifiés ou soupçonnés de l'être, que ces produits soient distribués via la chaîne d'approvisionnement légale ou par des moyens illégaux, y compris la vente illégale au moyen de services de la société de l'information;

h) de vérifier que les fabricants, les importateurs ou les distributeurs auprès de qui il obtient des substances actives sont enregistrés auprès de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ils sont établis;

i) de vérifier l'authenticité et la qualité des substances actives et des excipients.

▼M4

Article 46 bis

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

▼M15

2. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 121 *bis* modifiant le paragraphe 1 pour l'adapter aux progrès scientifiques et techniques.

▼M11

Article 46 ter

1. Les États membres prennent des mesures appropriées pour s'assurer que la fabrication, l'importation et la distribution sur leur territoire de substances actives, y compris celles qui sont destinées à l'exportation, sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution concernant les substances actives.

2. Les substances actives ne peuvent être importées que si les conditions suivantes sont remplies:

a) les substances actives ont été fabriquées conformément à des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles établies par l'Union en vertu de l'article 47, troisième alinéa; et

b) les substances actives sont accompagnées d'une confirmation écrite de l'autorité compétente du pays tiers exportateur attestant que:

   i) les normes de bonnes pratiques de fabrication applicables à l'établissement qui fabrique la substance active exportée sont au moins équivalentes à celles définies par l'Union en vertu de l'article 47, troisième alinéa;

   ii) l'établissement de fabrication concerné fait l'objet de contrôles réguliers, stricts et transparents et de mesures efficaces d'exécution des bonnes pratiques de fabrication, y compris d'inspections répétées et inopinées, garantissant une protection de la santé publique au moins équivalente à celle assurée par l'Union; et

▼M11

iii) dans le cas où une non-conformité serait constatée, les informations relatives à cette constatation seront immédiatement communiquées à l'Union par le pays tiers exportateur.

Cette confirmation écrite s'entend sans préjudice des obligations visées à l'article 8 et à l'article 46, point f).

3. L'exigence visée au paragraphe 2, point b), du présent article ne s'applique pas si le pays exportateur figure dans la liste visée à l'article 111 *ter*.

4. À titre exceptionnel et en cas de nécessité afin d'assurer la disponibilité des médicaments, lorsqu'un établissement de fabrication d'une substance active destinée à l'exportation a été inspecté par un État membre et s'est révélé conforme aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 47, troisième alinéa, l'exigence énoncée au paragraphe 2, point b), du présent article peut être levée par un État membre pour une période ne dépassant pas la validité du certificat de bonnes pratiques de fabrication. Les États membres qui font usage de cette possibilité de dérogation le notifient à la Commission.

▼B

Article 47

▼M15

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 121 *bis* afin de compléter la présente directive en précisant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments visés à l'article 46, point f).

▼B

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

▼M11

La Commission adopte, par voie d'actes délégués, en conformité avec l'article 121 *bis* et dans le respect des conditions fixées par les articles 121 *ter* et 121 *quater*, les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives visés à l'article 46, point f), premier alinéa, et à l'article 46 *ter*.

Les principes de bonnes pratiques de distribution pour les substances actives visés à l'article 46, point f), premier alinéa, sont adoptés par la Commission sous la forme de lignes directrices.

La Commission adopte les lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients visées à l'article 46, point f), deuxième alinéa.

Article 47 bis

1. Les dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o), ne sont ni retirés ni recouverts, partiellement ou totalement, sauf dans le cas où les conditions ci-après sont remplies:

a) le titulaire de l'autorisation de fabrication vérifie, avant de retirer ou de recouvrir partiellement ou totalement ces dispositifs de sécurité que le médicament concerné est authentique et qu'il n'a pas subi de manipulation illicite;

▼M11

b) le titulaire de l'autorisation de fabrication respecte l'article 54, point o), en remplaçant ces dispositifs de sécurité par des dispositifs de sécurité équivalents pour ce qui est de la possibilité de vérifier l'authenticité, d'identifier et d'apporter la preuve de manipulation illicite du médicament. Ce remplacement est effectué sans ouvrir le conditionnement primaire, tel que défini à l'article 1er, point 23.

Les dispositifs de sécurité sont considérés comme équivalents si:

i) ils répondent aux exigences fixées dans les actes délégués adoptés en vertu de l'article 54 *bis*, paragraphe 2; et

ii) ils permettent de vérifier l'authenticité et d'identifier les médicaments, avec la même efficacité, et d'apporter la preuve de manipulation illicite des médicaments;

c) le remplacement des dispositifs de sécurité est effectué conformément aux bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments; et

d) le remplacement des dispositifs de sécurité est soumis au contrôle de l'autorité compétente.

2. Les titulaires d'une autorisation de fabrication, y compris ceux exerçant les activités visées au paragraphe 1 du présent article, sont considérés comme des producteurs et sont dès lors tenus responsables des préjudices causés dans les cas et les conditions prévus par la directive 85/374/CEE.

▼B

Article 48

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

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

Article 49

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

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

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

▼B

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

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

— physique expérimentale,

— chimie générale et inorganique,

— chimie organique,

— chimie analytique,

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

— biochimie générale et appliquée (médicale),

— physiologie,

— microbiologie,

— pharmacologie,

— technologie pharmaceutique,

— toxicologie,

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

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

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

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

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

▼B

Article 50

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

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

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

Article 51

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

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

▼M4

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

▼M11

La personne qualifiée visée à l'article 48 veille, dans le cas de médicaments destinés à être mis sur le marché dans l'Union, à ce que les dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o), aient été apposés sur l'emballage.

▼B

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

▼B

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

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

Article 52

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

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

▼M11

Article 52 bis

1. Les importateurs, les fabricants et les distributeurs de substances actives qui sont établis dans l'Union enregistrent leur activité auprès de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ils sont établis.

2. Le formulaire d'enregistrement comprend, au minimum, les renseignements suivants:

i) le nom, la raison sociale et l'adresse permanente;

ii) les substances actives à importer, fabriquer ou distribuer;

iii) les caractéristiques des locaux et des équipements techniques utilisés dans le cadre de leur activité.

3. Les personnes visées au paragraphe 1 transmettent le formulaire d'enregistrement à l'autorité compétente au moins soixante jours avant la date prévue pour le commencement de leur activité.

4. L'autorité compétente peut, sur la base d'une évaluation du risque, décider de procéder à une inspection. Si l'autorité compétente notifie au requérant, dans les soixante jours suivant la réception du formulaire d'enregistrement, qu'une inspection sera effectuée, le requérant ne peut pas commencer son activité avant que l'autorité compétente ne lui ait notifié qu'il peut le faire. Si, dans les soixante jours suivant la réception du formulaire d'enregistrement, l'autorité compétente n'a pas notifié au requérant qu'une inspection sera effectuée, le requérant peut commencer son activité.

▼M11

5. Les personnes visées au paragraphe 1 communiquent annuellement à l'autorité compétente un inventaire des changements qui ont eu lieu concernant les renseignements fournis dans le formulaire d'enregistrement. Tout changement susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des substances actives fabriquées, importées ou distribuées doit être immédiatement notifié.

6. Les personnes visées au paragraphe 1 qui avaient commencé leur activité avant le 2 janvier 2013 transmettent le formulaire d'enregistrement à l'autorité compétente au plus tard le 2 mars 2013.

7. Les États membres enregistrent les renseignements donnés conformément au paragraphe 2 du présent article dans la banque de données de l'Union visée à l'article 111, paragraphe 6.

8. Le présent article s'entend sans préjudice de l'article 111.

Article 52 ter

1. Nonobstant l'article 2, paragraphe 1, et sans préjudice du titre VII, les États membres prennent les mesures nécessaires en vue de s'assurer que les médicaments qui sont introduits dans l'Union mais ne sont pas destinés à être mis sur le marché de l'Union ne sont pas mis en circulation s'il y a suffisamment d'éléments permettant de soupçonner une falsification de ces médicaments.

2. Afin d'établir les mesures nécessaires visées au paragraphe 1 du présent article, la Commission peut adopter, par voie d'actes délégués, en conformité avec l'article 121 *bis* et dans le respect des conditions fixées par les articles 121 *ter* et 121 *quater*, des mesures complétant le paragraphe 1 du présent article en ce qui concerne les critères à prendre en considération et les vérifications à effectuer lors de l'évaluation de la falsification potentielle des médicaments qui sont introduits dans l'Union mais qui ne sont pas destinés à être mis sur le marché.

▼B

Article 53

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

TITRE V

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Article 54

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

▼M4

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

▼B

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

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

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

▼M4

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

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

▼B

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

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

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

▼M4

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

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

▼B

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

m) le numéro du lot de fabrication;

▼M4

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

▼M11

o) pour les médicaments autres que les médicaments radiopharmaceutiques visés à l'article 54 *bis*, paragraphe 1, les dispositifs de sécurité permettant aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public:

— de vérifier l'authenticité du médicament, et

— d'identifier les boîtes individuelles de médicaments,

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

▼**M11**

Article 54 bis

1. Les médicaments soumis à prescription sont dotés des dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o), à moins qu'ils ne figurent sur la liste établie conformément à la procédure visée au paragraphe 2, point b), du présent article.

Les médicaments non soumis à prescription ne sont pas dotés des dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o), à moins qu'ils ne figurent, par dérogation, sur la liste établie conformément à la procédure visée au paragraphe 2, point b), du présent article, après qu'un risque de falsification a été identifié.

2. La Commission adopte par voie d'actes délégués, en conformité avec l'article 121 *bis* et dans le respect des conditions fixées par les articles 121 *ter* et 121 *quater*, des mesures complétant l'article 54, point o), en vue d'établir les modalités des dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o).

Ces actes délégués établissent:

a) les caractéristiques et spécifications techniques de l'identifiant unique des dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o), permettant de vérifier l'authenticité des médicaments et d'identifier les boîtes individuelles. Lors de la conception des dispositifs de sécurité, il convient de tenir dûment compte de leur rapport coût-efficacité;

b) les listes répertoriant les médicaments ou les catégories de médicaments qui, dans le cas des médicaments soumis à prescription, ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o), et qui, dans le cas des médicaments non soumis à prescription, doivent en être dotés. Ces listes sont établies compte tenu du risque de falsification et du risque résultant de la falsification, qui menacent ces médicaments ou catégories de médicaments. À cette fin, les critères suivants, au minimum, sont appliqués:

   i) le prix et le volume des ventes du médicament;

   ii) le nombre et la fréquence des précédents cas de médicaments falsifiés enregistrés dans l'Union et dans des pays tiers ainsi que l'évolution du nombre et de la fréquence de ces précédents;

   iii) les caractéristiques spécifiques des médicaments concernés;

   iv) la gravité des affections à traiter;

   v) les autres risques potentiels pour la santé publique;

c) les procédures de notification à la Commission, prévues au paragraphe 4, et un système rapide d'évaluation et de décision concernant cette notification en vue de la mise en œuvre du point b);

d) les modalités de la procédure de vérification des dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o), à appliquer par les fabricants, les grossistes, les pharmaciens et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ainsi que par les autorités compétentes. Ces modalités permettent de vérifier l'authenticité de chaque boîte de médicaments distribuée portant les dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o), et de déterminer l'étendue de cette vérification. Lors de l'établissement de ces modalités, il doit être tenu compte des caractéristiques spécifiques des chaînes d'approvisionnement dans les États membres, ainsi que de la nécessité de veiller à ce que l'impact des mesures de vérification sur les différents acteurs des chaînes d'approvisionnement soit proportionné;

▼M11

e) des dispositions relatives à l'établissement, à la gestion et à l'accessibilité du système de répertoires devant contenir les informations relatives aux dispositifs de sécurité permettant de vérifier l'authenticité des médicaments et de les identifier, comme prévu à l'article 54, point o). Les coûts liés à ce système de répertoires sont supportés par les titulaires d'une autorisation de fabrication pour les médicaments dotés des dispositifs de sécurité.

3. Lorsqu'elle adopte les mesures visées au paragraphe 2, la Commission tient dûment compte, au minimum, des aspects suivants:

a) la protection des données personnelles, telle que prévue par le droit de l'Union;

b) les intérêts légitimes de protection des informations commerciales de nature confidentielle;

c) la propriété et la confidentialité des données générées par l'utilisation de dispositifs de sécurité; et

d) le rapport coût-efficacité des mesures.

4. Les autorités nationales compétentes notifient à la Commission les médicaments non soumis à prescription pour lesquels elles estiment qu'il existe un risque de falsification et peuvent informer la Commission des médicaments qu'elles estiment n'être pas concernés par ce risque, conformément aux critères énoncés au paragraphe 2, point b), du présent article.

5. Un État membre peut, à des fins de remboursement ou de pharmacovigilance, élargir le champ d'application de l'identifiant unique visé à l'article 54, point o), à tout médicament soumis à prescription ou faisant l'objet d'un remboursement.

Un État membre peut, à des fins de remboursement, de pharmacovigilance ou de pharmaco-épidémiologie, utiliser les informations contenues dans le système de répertoires visé au paragraphe 2, point e), du présent article.

Un État membre peut, à des fins de sécurité des patients, élargir le champ d'application du dispositif antieffraction visé à l'article 54, point o), à tout médicament.

▼B

Article 55

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

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

▼M4

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

▼B

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

— la date de péremption,

— le numéro du lot de fabrication.

▼B

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

▼M4

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

▼B

— le mode d'administration,

— la date de péremption,

— le numéro du lot de fabrication,

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

Article 56

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

▼M4

Article 56 bis

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

▼B

Article 57

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

— l'indication du prix du médicament,

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

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

▼M11

— l'authenticité et l'identification conformément à l'article 54 *bis*, paragraphe 5.

▼M4

En ce qui concerne les médicaments autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004, les États membres respectent, lorsqu'ils appliquent le présent article, les indications détaillées visées à l'article 65 de la présente directive.

▼B

Article 58

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

▼M4

Article 59

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

a) pour l'identification du médicament:

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

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

b) les indications thérapeutiques;

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

i) contre-indications;

ii) précautions d'emploi appropriées;

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

iv) mises en garde spéciales;

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

i) la posologie;

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M10

e) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'utilisation normale du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre en pareil cas;

▼M4

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

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

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

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

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

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

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

vii) le nom et l'adresse du fabricant;

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

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

▼M10

Dans le cas de médicaments figurant sur la liste visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004, la mention supplémentaire suivante est ajoutée: «Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire». Ladite mention est précédée du symbole noir visé à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 et suivie d'une phrase explicative standard appropriée.

Tous les médicaments sont assortis d'un texte standard invitant expressément les patients à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, pharmacien ou professionnel de la santé ou directement au système national de notification spontanée visé à l'article 107 *bis*, paragraphe 1, et précisant les différents modes de notification possibles (notification par voie électronique, voie postale et/ou autres) conformément à l'article 107 *bis*, paragraphe 1, deuxième alinéa.

▼M4

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

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

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

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

▼M4

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

▼M10

4. Au 1er janvier 2013, la Commission remet au Parlement européen et au Conseil un rapport d'évaluation dans lequel elle expose les insuffisances constatées dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice et les manières possibles d'y remédier afin de mieux répondre aux besoins des patients et des professionnels de la santé. Si nécessaire, sur la base dudit rapport et après avoir consulté les acteurs intéressés, la Commission présente des propositions visant à améliorer la lisibilité, la présentation et le contenu de ces documents.

▼B

Article 60

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

Article 61

▼M4

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

▼B

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

3. Tout projet de modification d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice couvert par le présent titre et non lié au résumé des caractéristiques du produit est soumis à l'autorité compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché. Si cette autorité compétente ne s'est pas prononcée contre le projet de modification dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant l'introduction de la demande, le demandeur peut procéder à la mise en œuvre des modifications.

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

Article 62

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

▼B

Article 63

1. ►M12 Les mentions prévues aux articles 54, 59 et 62 pour l'étiquetage sont rédigées dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées, aux fins de la présente directive, par ledit État membre. ◄

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

▼M4

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

2. ►M12 La notice doit être rédigée et conçue de façon à être claire et compréhensible, permettant ainsi aux utilisateurs d'agir de manière appropriée, si nécessaire avec l'aide de professionnels de la santé. La notice doit être clairement lisible dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées, aux fins de la présente directive, par ledit État membre. ◄

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

▼M12

3. Lorsque le médicament n'est pas destiné à être délivré directement au patient, ou lorsqu'il y a de graves problèmes de disponibilité du médicament, les autorités compétentes peuvent, sous réserve des mesures qu'elles jugent nécessaires pour protéger la santé humaine, dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et dans la notice. Elles peuvent également dispenser totalement ou partiellement de l'obligation de rédiger l'étiquetage et la notice dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées, aux fins de la présente directive, par ledit État membre.

▼B

Article 64

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

▼M4

Article 65

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

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

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

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

▼M4

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

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

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

▼B

Article 66

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

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

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

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

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

— le symbole international de la radioactivité,

▼M4

— le nom et l'adresse du fabricant,

▼B

— la quantité de radioactivité comme spécifié au paragraphe 2.

Article 67

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

Article 68

Sans préjudice des dispositions de l'article 69, les médicaments homéopathiques doivent être étiquetés conformément aux dispositions du présent titre et être identifiés, par la mention de leur nature homéopathique en caractères clairs et lisibles.

▼B

Article 69

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

▼M4

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

▼B

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

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

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

— forme pharmaceutique,

— contenance du modèle de vente,

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

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

— numéro du lot de fabrication,

— numéro d'enregistrement,

— médicament homéopathique «sans indications thérapeutiques approuvées»,

▼M4

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

▼B

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

— du prix du médicament,

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

TITRE VI

CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS

Article 70

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

— médicament soumis à prescription médicale,

— médicament non soumis à prescription.

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

▼B

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

▼M4

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

▼B

b) médicaments soumis à prescription médicale spéciale;

▼M4

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

▼B

Article 71

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

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

ou

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

ou

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

ou

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

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

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

ou

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

ou

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

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

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

ou

▼B

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

ou

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

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

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

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

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

Article 72

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

Article 73

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

▼M4

Article 74

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

Article 74 bis

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

▼B

Article 75

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

TITRE VII

▼M11

DISTRIBUTION EN GROS ET COURTAGE DE MEDICAMENTS

▼B

Article 76

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

▼M4

2. En ce qui concerne les activités de distribution en gros et de stockage, le médicament doit être couvert par une autorisation de mise sur le marché accordée en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 ou par une autorité compétente d'un État membre conformément à la présente directive.

▼M11

3. Tout distributeur autre que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui importe un médicament d'un autre État membre notifie son intention d'importer ce médicament au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ledit médicament sera importé. Dans le cas des médicaments pour lesquels aucune autorisation n'a été délivrée en vertu du règlement (CE) n° 726/2004, la notification à l'autorité compétente s'entend sans préjudice des autres procédures prévues par la législation de cet État membre, et sans préjudice du paiement d'une redevance à l'autorité compétente pour l'examen de la notification.

4. Pour les médicaments bénéficiant d'une autorisation en vertu du règlement (CE) n° 726/2004, le distributeur adresse la notification prévue au paragraphe 3 du présent article au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à l'Agence. Une redevance est due à l'Agence pour la vérification du respect des conditions imposées par la législation de l'Union relative aux médicaments et par les autorisations de mise sur le marché.

▼B

Article 77

▼M11

1. Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour que la distribution en gros des médicaments soit soumise à la possession d'une autorisation d'exercer l'activité de grossiste en médicaments, précisant les locaux, situés sur leur territoire, pour lesquels elle est valable.

▼B

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

▼B

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

▼M11

4. Les États membres enregistrent les informations relatives aux autorisations visées au paragraphe 1 du présent article dans la banque de données de l'Union visée à l'article 111, paragraphe 6. À la requête de la Commission ou de tout État membre, les États membres sont tenus de fournir toute information utile concernant les autorisations individuelles qu'ils ont octroyées en vertu du paragraphe 1 du présent article.

5. Le contrôle des personnes autorisées à exercer l'activité de grossiste en médicaments, et l'inspection de leurs locaux, sont effectués sous la responsabilité de l'État membre qui a octroyé l'autorisation pour les locaux situés sur son territoire.

▼B

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

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

Article 78

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

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

Article 79

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

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

▼B

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

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

Article 80

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

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

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

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

▼M11

c *bis*) vérifier que les médicaments reçus n'ont pas été falsifiés en contrôlant les dispositifs de sécurité sur l'emballage extérieur, conformément aux exigences établies dans les actes délégués visés à l'article 54 *bis*, paragraphe 2;

▼B

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

▼M11

e) conserver une documentation soit sous forme de factures d'achats-ventes ou sous forme informatisée, soit sous toute autre forme, comportant pour toute transaction d'entrée, de sortie ou de courtage de médicaments au moins les renseignements suivants:

— la date,

— la dénomination du médicament,

— la quantité reçue, fournie ou ayant fait l'objet d'un courtage,

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

— le numéro de lot des médicaments, au moins pour les médicaments portant les dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o);

▼B

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

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

▼M11

h) maintenir un système de qualité établissant les responsabilités, les procédures et les mesures de gestion du risque en ce qui concerne leurs activités;

i) informer immédiatement l'autorité compétente et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments qu'ils reçoivent ou qui leur sont proposés et qu'ils identifient comme étant falsifiés ou qu'ils soupçonnent d'être falsifiés.

Aux fins du point b), lorsque le médicament est obtenu auprès d'un autre grossiste, les titulaires de l'autorisation de distribution en gros doivent vérifier que le grossiste qui a fourni le médicament respecte les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de distribution. Cela implique de vérifier qu'il détient une autorisation de distribution en gros.

Lorsque le médicament est obtenu auprès du fabricant ou de l'importateur, les titulaires de l'autorisation de distribution en gros doivent vérifier que le fabricant ou l'importateur détient une autorisation de fabrication.

Lorsque un médicament est obtenu par courtage, les titulaires de l'autorisation de distribution en gros doivent vérifier que le courtier impliqué satisfait aux exigences fixées par la présente directive.

▼M4

Article 81

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

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

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

▼B

Article 82

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

— la date,

▼M4

— le nom et la forme pharmaceutique du médicament,

▼B

— la quantité fournie,

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

▼M11

— le numéro de lot des médicaments, au moins pour les médicaments portant des dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o).

▼B

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

Article 83

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

— des substances narcotiques ou psychotropes sur leur territoire,

— des médicaments dérivés du sang,

— des médicaments immunologiques,

— des médicaments radiopharmaceutiques.

▼M4

Article 84

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

Article 85

Le présent titre est applicable aux médicaments homéopathiques.

▼M12

Article 85 bis

Dans le cas d'une distribution en gros de médicaments vers des pays tiers, l'article 76 et l'article 80, premier alinéa, point c), ne s'appliquent pas. En outre, l'article 80, premier alinéa, points b) et c *bis*), ne s'applique pas lorsqu'un médicament est reçu directement en provenance d'un pays tiers sans être importé. Dans ce cas, cependant, les distributeurs en gros veillent à ce que les médicaments ne soient obtenus qu'auprès de personnes qui sont autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments conformément aux dispositions juridiques et administratives en vigueur dans le pays tiers concerné. Lorsque des distributeurs en gros fournissent des médicaments à des personnes de pays tiers, ils veillent à ne les fournir qu'à des personnes qui sont autorisées ou habilitées à recevoir des médicaments en vue de la distribution en gros ou de la délivrance au public conformément aux dispositions juridiques et administratives en vigueur dans le pays tiers concerné. Les exigences visées à l'article 82 s'appliquent à la fourniture de médicaments à des personnes de pays tiers autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public.

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

▼**M11**

Article 85 ter

1. Les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments veillent à ce que les médicaments objets du courtage soient couverts par une autorisation de mise sur le marché accordée en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 ou par les autorités compétentes d'un État membre conformément à la présente directive.

Les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments ont une adresse permanente et des coordonnées dans l'Union afin de permettre aux autorités compétentes de les identifier et de les situer avec exactitude, de communiquer avec elles et de surveiller leurs activités.

Les exigences visées à l'article 80, points d) à i), s'appliquent mutatis mutandis au courtage de médicaments.

2. Seules les personnes enregistrées auprès de l'autorité compétente de l'État membre où est située l'adresse permanente visée au paragraphe 1 peuvent exercer des activités de courtage de médicaments. Elles soumettent aux fins de l'enregistrement, au minimum, leur nom et leur raison sociale ainsi que leur adresse permanente. Elles communiquent sans retard injustifié à l'autorité compétente toute modification de ces informations.

Les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments qui avaient commencé leurs activités avant le 2 janvier 2013 s'enregistrent auprès de l'autorité compétente au plus tard le 2 mars 2013.

L'autorité compétente consigne les informations visées au premier alinéa dans un registre accessible au public.

3. Les lignes directrices visées à l'article 84 comprennent des dispositions spécifiques relatives au courtage.

4. Le présent article s'entend sans préjudice de l'article 111. Les inspections visées à l'article 111 ont lieu sous la responsabilité de l'État membre dans lequel la personne exerçant des activités de courtage de médicaments est enregistrée.

Si une personne exerçant des activités de courtage de médicaments ne se conforme pas aux exigences énoncées dans le présent article, l'autorité compétente peut décider de la rayer du registre visé au paragraphe 2. L'autorité compétente en informe ladite personne.

TITRE VII *bis*

VENTE À DISTANCE AU PUBLIC

Article 85 quarter

1. Sans préjudice des législations nationales qui interdisent l'offre à la vente à distance au public de médicaments soumis à prescription, au moyen de services de la société de l'information, les États membres veillent à ce que les médicaments soient offerts à la vente à distance au public au moyen de services de la société de l'information tels que définis dans la directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information ([1]), aux conditions suivantes:

a) la personne physique ou morale offrant des médicaments est autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public, également à distance, conformément à la législation nationale de l'État membre dans lequel cette personne est établie;

([1]) JO L 204 du 21.7.1998, p. 37.

▼**M11**

b) la personne visée au point a) a notifié à l'État membre dans lequel elle est établie, au minimum, les informations suivantes:

i) le nom ou la raison sociale et l'adresse permanente du lieu d'activité à partir duquel ces médicaments sont fournis;

ii) la date de début de l'activité d'offre à la vente à distance de médicaments au public au moyen de services de la société de l'information;

iii) l'adresse du site internet utilisé à cette fin et toutes les informations nécessaires pour identifier ce site internet;

iv) le cas échéant, la classification, conformément au titre VI, des médicaments offerts à la vente à distance au public au moyen de services de la société de l'information.

S'il y a lieu, ces informations sont mises à jour;

c) les médicaments respectent la législation nationale de l'État membre de destination conformément à l'article 6, paragraphe 1;

d) sans préjudice des obligations d'information énoncées dans la directive 2000/31/CE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2000 relative à certains aspects juridiques des services de la société de l'information, et notamment du commerce électronique, dans le marché intérieur («directive sur le commerce électronique») ([1]), le site internet offrant des médicaments contient au minimum:

i) les coordonnées de l'autorité compétente ou de l'autorité qui reçoit la notification conformément au point b);

ii) un lien hypertexte vers le site internet de l'État membre d'établissement visé au paragraphe 4;

iii) le logo commun visé au paragraphe 3, clairement affiché sur chaque page du site internet qui a trait à l'offre à la vente à distance de médicaments au public. Le logo commun contient un lien hypertexte vers les données concernant la personne figurant sur la liste visée au paragraphe 4, point c).

2. Les États membres peuvent imposer des conditions, justifiées par la protection de la santé publique, pour la délivrance au détail, sur leur territoire, de médicaments offerts à la vente à distance au public au moyen de services de la société de l'information.

3. Un logo commun est mis en place, qui est reconnaissable à travers l'Union, tout en permettant l'identification de l'État membre dans lequel est établie la personne offrant à la vente à distance des médicaments au public. Ce logo est clairement affiché sur les sites internet offrant à la vente à distance des médicaments au public conformément au paragraphe 1, point d).

De manière à harmoniser le fonctionnement du logo commun, la Commission adopte des actes d'exécution concernant:

a) les exigences techniques, électroniques et cryptographiques permettant la vérification de l'authenticité du logo commun;

([1]) JO L 178 du 17.7.2000, p. 1.

▼**M11**

b) le design du logo commun.

Ces actes d'exécution sont, le cas échéant, modifiés pour tenir compte du progrès technique et scientifique. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.

4. Chaque État membre met en place un site internet fournissant, au minimum, les éléments suivants:

a) des informations sur la législation nationale applicable à l'offre à la vente à distance de médicaments au public au moyen de services de la société de l'information, y compris des informations sur le fait qu'il peut y avoir des différences entre les États membres concernant la classification des médicaments et les conditions de leur délivrance;

b) des informations sur la finalité du logo commun;

c) la liste des personnes offrant à la vente à distance des médicaments au public au moyen de services de la société de l'information conformément au paragraphe 1 et l'adresse de leur site internet;

d) des informations générales sur les risques liés aux médicaments fournis illégalement au public au moyen de services de la société de l'information.

Ce site internet contient un lien hypertexte vers le site internet visé au paragraphe 5.

5. L'Agence met en place un site internet fournissant les informations visées au paragraphe 4, points b) et d), des informations sur la législation de l'Union applicable aux médicaments falsifiés ainsi que des liens hypertexte vers les sites internet des États membres visés au paragraphe 4. Le site internet de l'Agence mentionne explicitement que les sites internet des États membres contiennent des informations sur les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments à distance au public au moyen de services de la société de l'information dans l'État membre concerné.

6. Sans préjudice de la directive 2000/31/CE et des exigences énoncées dans le présent titre, les États membres prennent les mesures nécessaires pour que les personnes autres que celles visées au paragraphe 1 offrant à la vente à distance des médicaments au public au moyen de services de la société de l'information et exerçant leur activité sur leur territoire soient soumises à des sanctions efficaces, proportionnées et dissuasives.

Article 85 quinquies

Sans préjudice des compétences des États membres, la Commission, en coopération avec l'Agence et avec les autorités des États membres, mène ou soutient des campagnes d'information visant le grand public sur les dangers des médicaments falsifiés. Ces campagnes sensibilisent les consommateurs aux risques liés aux médicaments fournis illégalement à distance au public au moyen de services de la société de l'information et au fonctionnement du logo commun, des sites internet des États membres et du site internet de l'Agence.

▼B

TITRE VIII

PUBLICITÉ

Article 86

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

— la publicité pour les médicaments auprès du public,

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

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

— la fourniture d'échantillons,

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

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

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

2. Ne sont pas couverts par le présent titre:

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

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

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

▼M4

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

▼B

Article 87

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

▼B

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

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

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

— ne peut être trompeuse.

▼M4

Article 88

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

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

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

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

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

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

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

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

TITRE VIII *bis*

INFORMATION ET PUBLICITÉ

Article 88 bis

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

▼M4

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

▼B

Article 89

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

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

b) comporter au moins:

▼M4

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

▼B

— les informations indispensables pour un bon usage du médicament,

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

▼M4

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

▼B

Article 90

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

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

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

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

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

e) s'adresserait exclusivement ou principalement aux enfants;

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

▼B

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

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

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

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

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

▼M4

_____

▼B

Article 91

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

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

— la classification du médicament en matière de délivrance.

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

▼M4

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

▼B

Article 92

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

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

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

▼B

Article 93

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

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

3. Les délégués médicaux sont tenus de rapporter au service scientifique visé à l'article 98, paragraphe 1, toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments dont ils assurent la publicité, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables qui leur sont communiqués par les personnes visitées.

Article 94

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

▼M4

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

▼B

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

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

▼M4

Article 95

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

▼B

Article 96

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

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

▼B

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

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

▼M4

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

▼B

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

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

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

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

Article 97

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

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

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

ou

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

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

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

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

▼B

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

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

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

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

Article 98

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

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

— tient à la disposition des autorités ou organes chargés du contrôle de la publicité pharmaceutique ou leur communique un exemplaire de toute publicité émise par son entreprise, accompagné d'une fiche indiquant les destinataires, le mode de diffusion et la date de première diffusion,

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

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

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

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

▼M4

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

▼B

Article 99

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

▼**M4**

Article 100

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

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

▼**M10**

TITRE IX

PHARMACOVIGILANCE

CHAPITRE 1

Dispositions générales

Article 101

1. Les États membres mettent en œuvre un système de pharmacovigilance en vue de s'acquitter des tâches qui leur incombent en matière de pharmacovigilance et de participation aux activités de l'Union dans ce domaine.

Le système de pharmacovigilance sert à recueillir des informations concernant les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients ou pour la santé publique. Ces informations concernent en particulier les effets indésirables survenant chez l'homme, aussi bien en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, que lors d'une utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, de même que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle.

2. Les États membres recourent au système de pharmacovigilance visé au paragraphe 1 pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou de les réduire et, au besoin, pour prendre des mesures d'ordre réglementaire concernant l'autorisation de mise sur le marché. Ils réalisent un examen périodique de leur système de pharmacovigilance et en communiquent les résultats à la Commission le 21 septembre 2013 au plus tard, et tous les deux ans par la suite.

3. Chaque État membre désigne une autorité compétente pour l'accomplissement des activités de pharmacovigilance.

4. La Commission peut demander aux États membres de participer, sous la coordination de l'Agence, à des travaux de normalisation et d'harmonisation internationales de mesures techniques dans le domaine de la pharmacovigilance.

Article 102

Les États membres:

a) prennent toutes les mesures appropriées pour encourager les patients, les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de la santé à signaler les effets indésirables suspectés à l'autorité nationale compétente; pour mener à bien ces tâches, les associations de consommateurs, de patients et de professionnels de la santé peuvent être associées, selon le cas;

▼**M10**

b) facilitent la notification de ces effets par les patients en mettant à leur disposition, en plus des moyens de déclaration en ligne, d'autres modes de déclaration;

c) prennent toutes mesures utiles pour obtenir des informations exactes et vérifiables pour la réalisation de l'évaluation scientifique des notifications d'effets indésirables suspectés;

d) veillent à ce que le public reçoive en temps utile les informations importantes relatives aux questions de pharmacovigilance liées à l'utilisation d'un médicament en les publiant sur le portail web et, au besoin, par d'autres moyens d'information accessibles pour le public;

e) veillent, par des méthodes de recueil d'informations et, au besoin, par le suivi des notifications d'effets indésirables suspectés, à ce que toutes les mesures appropriées soient prises pour identifier clairement tout médicament biologique prescrit, délivré ou vendu sur leur territoire et faisant l'objet d'une notification d'effets indésirables suspectés, en prenant soin d'indiquer le nom du médicament, au sens de l'article 1er, point 20, et le numéro du lot;

f) prennent les mesures nécessaires pour que tout titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui ne s'acquitte pas des obligations énoncées au présent titre fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.

Aux fins de l'application du premier alinéa, points a) et e), les États membres peuvent imposer des obligations spécifiques aux médecins, aux pharmaciens et aux autres professionnels de la santé.

Article 103

Un État membre peut déléguer toute tâche qui lui incombe en vertu du présent titre à un autre État membre, pour autant que ce dernier y consente par écrit. Chaque État membre ne peut représenter plus d'un autre État membre.

L'État membre qui délègue des tâches à un autre en informe par écrit la Commission, l'Agence et tous les autres États membres. L'État membre qui délègue des tâches et l'Agence rendent cette information publique.

Article 104

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettent en œuvre un système de pharmacovigilance équivalent au système de pharmacovigilance de l'État membre concerné tel que visé à l'article 101, paragraphe 1, en vue de s'acquitter des tâches de pharmacovigilance qui leur incombent.

2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché recourent au système de pharmacovigilance visé au paragraphe 1 pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou de les réduire au minimum et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées.

▼**M10**

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché réalisent un audit périodique de leur système de pharmacovigilance. Ils consignent par écrit les principaux résultats de cet audit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance et, en fonction de ces résultats, font le nécessaire pour élaborer et mettre en œuvre un plan d'action adéquat visant à remédier aux problèmes constatés. Une fois les mesures correctives intégralement mises en œuvre, les mentions consignées peuvent être supprimées.

3. Dans le cadre du système de pharmacovigilance, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

a) a de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable pour la pharmacovigilance;

b) gère et met à disposition, sur demande, un dossier permanent du système de pharmacovigilance;

c) met en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament;

d) surveille les résultats des mesures de réduction des risques qui sont prévues dans le plan de gestion des risques ou qui correspondent à des conditions dont est assortie l'autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis*;

e) tient à jour le système de gestion des risques et surveille les données de pharmacovigilance afin de repérer des risques nouveaux, des changements des risques existants ou une modification du rapport bénéfice/risque des médicaments.

La personne qualifiée visée au premier alinéa, point a), réside et exerce ses activités dans l'Union et est responsable de la mise en place et de la gestion du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique le nom et les coordonnées de la personne qualifiée à l'autorité compétente et à l'Agence.

4. Nonobstant les dispositions du paragraphe 3, les autorités nationales compétentes peuvent exiger la désignation d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance au niveau national rattachée à la personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance.

Article 104 bis

1. Sans préjudice des paragraphes 2, 3 et 4 du présent article et par dérogation aux dispositions de l'article 104, paragraphe 3, point c), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2012 ne sont pas tenus de mettre en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament.

2. L'autorité nationale compétente peut imposer au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché l'obligation de mettre en œuvre un système de gestion des risques conformément à l'article 104, paragraphe 3, point c), si elle a des préoccupations quant aux risques pouvant modifier le rapport bénéfice/risque d'un médicament autorisé. Dans ce contexte, l'autorité nationale compétente exige également du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il lui communique une description détaillée du système de gestion des risques qu'il compte mettre en place pour le médicament concerné.

▼**M10**

L'imposition de telles obligations est dûment justifiée, et notifiée par écrit et elle spécifie les délais fixés pour la transmission de la description détaillée du système de gestion des risques.

3. L'autorité nationale compétente prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation, dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

4. En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente retire ou confirme l'obligation. Si l'autorité nationale compétente confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée en conséquence, de manière à y faire figurer les mesures à prendre dans le cadre du système de gestion des risques en tant que conditions de l'autorisation de mise sur le marché, conformément aux dispositions de l'article 21 *bis*, point a).

Article 105

La gestion des fonds destinés à financer les activités liées à la pharmacovigilance, le fonctionnement des réseaux de communication et la surveillance du marché sont placés sous le contrôle permanent des autorités nationales compétentes afin de garantir leur indépendance dans l'exécution de ces activités de pharmacovigilance.

Le premier alinéa ne fait pas obstacle à la perception de redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour l'exécution de ces activités par les autorités nationales compétentes à condition que leur indépendance dans l'exécution de ces activités de pharmacovigilance soit strictement garantie.

CHAPITRE 2

Transparence et communications

Article 106

Chaque État membre met en place et gère un portail web national sur les médicaments, en liaison avec le portail web européen des médicaments institué conformément à l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004. Les États membres utilisent ces portails web nationaux sur les médicaments pour rendre publics, au minimum, les éléments suivants:

a) les rapports publics d'évaluation, ainsi qu'une synthèse desdits rapports;

b) les résumés des caractéristiques des produits et les notices;

c) des synthèses des plans de gestion des risques relatifs à des médicaments autorisés conformément à la présente directive;

d) la liste des médicaments visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004;

e) des informations relatives aux différents modes de notification des effets indésirables suspectés des médicaments aux autorités nationales compétentes par les professionnels de la santé et les patients, dont les formulaires structurés mis en ligne visés à l'article 25 du règlement (CE) n° 726/2004.

▼**M10**

Article 106 bis

1. Dès que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché a l'intention de diffuser au grand public un avis relatif à des questions de pharmacovigilance concernant l'utilisation d'un médicament et, en tout état de cause, avant la diffusion d'un tel avis ou simultanément, il est tenu d'en informer les autorités nationales compétentes, l'Agence et la Commission.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations destinées au grand public soient présentées de façon objective et ne soient pas trompeuses.

2. Exception faite des cas où la protection de la santé publique requiert une communication publique urgente, les États membres, l'Agence et la Commission s'informent mutuellement vingt-quatre heures au plus tard avant la diffusion au grand public d'un avis relatif à des questions de pharmacovigilance.

3. S'agissant des substances actives entrant dans la composition de médicaments autorisés dans plusieurs États membres, l'Agence est responsable de la coordination, entre les autorités nationales compétentes, des avis de sécurité et arrête des calendriers pour la diffusion publique des informations.

Sous la coordination de l'Agence, les États membres s'efforcent de s'accorder sur un message commun relatif à la sécurité du médicament concerné et sur les calendriers à prévoir pour la diffusion des avis de sécurité. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance fournit, à la demande de l'Agence, des conseils concernant ces avis de sécurité.

4. Lorsque l'Agence ou les autorités nationales compétentes rendent publiques des informations au sens des paragraphes 2 et 3, toute information à caractère personnel ou présentant un caractère de confidentialité commerciale est supprimée, à moins que sa divulgation ne soit nécessaire à la protection de la santé publique.

CHAPITRE 3

Enregistrement, notification et évaluation des informations de pharmacovigilance

Section 1

Enregistrement et notification des effets indésirables suspectés

Article 107

1. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché sont tenus d'enregistrer tous les effets indésirables suspectés qui sont survenus dans l'Union ou les pays tiers et dont ils ont connaissance, que ces effets aient été signalés spontanément par des patients ou des professionnels de la santé ou observés lors d'une étude postautorisation.

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché veillent à ce que ces notifications soient accessibles en un point unique dans l'Union.

Par dérogation aux dispositions du premier alinéa, les effets indésirables observés lors d'un essai clinique sont enregistrés et notifiés conformément à la directive 2001/20/CE.

▼**M10**

2. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ne peuvent refuser de prendre en compte les notifications d'effets indésirables suspectés qui leur sont adressées par voie électronique ou par tout autre moyen approprié par les patients et les professionnels de la santé.

3. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché envoient, par voie électronique, à la base de données et au réseau de traitement de données visés à l'article 24 du règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après dénommés «base de données Eudravigilance») les informations concernant tout effet indésirable grave suspecté qui survient dans l'Union ou un pays tiers, et ce dans les quinze jours suivant la date à laquelle le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché envoient, par voie électronique, à la base de données Eudravigilance les informations concernant tout effet indésirable non grave suspecté qui survient dans l'Union, et ce dans les quatre-vingt-dix jours suivant la date à laquelle le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.

Dans le cas de médicaments contenant des substances actives visées dans la liste des publications faisant l'objet de la surveillance de l'Agence en application de l'article 27 du règlement (CE) n° 726/2004, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ne sont pas tenus de notifier à la base de données Eudravigilance les effets indésirables suspectés dont font état les publications médicales figurant sur cette liste; ils surveillent cependant toute autre publication médicale et notifient tout effet indésirable suspecté.

4. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché mettent en place des procédures permettant d'obtenir des informations exactes et vérifiables pour la réalisation de l'évaluation scientifique des notifications d'effets indésirables suspectés. Ils recueillent également des informations de suivi concernant ces notifications et envoient les éléments nouveaux à la base de données Eudravigilance.

5. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché collaborent avec l'Agence et les États membres pour détecter les doublons dans les notifications d'effets indésirables suspectés.

Article 107 bis

1. Chaque État membre enregistre tout effet indésirable suspecté survenant sur son territoire et porté à sa connaissance par des professionnels de la santé ou des patients. Au besoin, les États membres associent les patients et les professionnels de la santé au suivi des notifications qui leur sont adressées afin de respecter les dispositions prévues à l'article 102, points c) et e).

Les États membres veillent à ce que ces effets indésirables puissent être notifiés au moyen des portails web nationaux sur les médicaments ou par tout autre moyen.

2. Lorsqu'une notification est transmise par un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, les États membres sur le territoire desquels l'effet indésirable suspecté est survenu peuvent associer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au suivi de la notification.

3. Les États membres collaborent avec l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour détecter les doublons dans les notifications d'effets indésirables suspectés.

4. Dans les quinze jours suivant la réception des notifications d'effets indésirables graves suspectés visées au paragraphe 1, les États membres envoient celles-ci par voie électronique à la base de données Eudravigilance.

▼**M10**

Ils envoient par voie électronique à la base de données Eudravigilance les notifications d'effets indésirables non graves suspectés dans les quatre-vingt-dix jours à compter de la réception des notifications au sens du paragraphe 1.

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ont accès à ces notifications par l'intermédiaire de la base de données Eudravigilance.

5. Les États membres veillent à ce que les notifications d'effets indésirables suspectés dus à une erreur liée à l'utilisation d'un médicament portées à leur connaissance soient envoyées à la base de données Eudravigilance et mises à la disposition des autorités, organismes, organisations et/ou établissements chargés de la sécurité des patients sur leur territoire. Ils veillent en outre à ce que leurs autorités nationales compétentes en matière de médicaments soient informées de tout effet indésirable suspecté qui a été notifié à une autre autorité sur leur territoire. Ces notifications sont correctement répertoriées dans les formulaires visés à l'article 25 du règlement (CE) n° 726/2004.

6. Sauf pour des raisons résultant des activités de pharmacovigilance, les États membres n'imposent individuellement aucune obligation supplémentaire aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché pour la notification des effets indésirables suspectés.

Section 2

Rapports périodiques actualisés de sécurité

Article 107 ter

1. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché soumettent à l'Agence des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant:

a) des résumés des informations en rapport avec les bénéfices et les risques du médicament, y compris les résultats de toutes les études tenant compte de leur impact potentiel sur l'autorisation de mise sur le marché;

b) une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament;

c) toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information que possède le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament.

L'évaluation visée au point b) est effectuée sur la base de toutes les informations disponibles, y compris celles résultant d'essais cliniques réalisés pour des indications et des populations non autorisées.

Les rapports périodiques actualisés de sécurité sont soumis par voie électronique.

2. L'Agence met les rapports visés au paragraphe 1 à la disposition des autorités nationales compétentes, des membres du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, du comité des médicaments à usage humain et du groupe de coordination au moyen du répertoire visé à l'article 25 *bis* du règlement (CE) n° 726/2004.

▼**M10**

3. Par dérogation aux dispositions du paragraphe 1 du présent article, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché correspondant à des médicaments visés à l'article 10, paragraphe 1, ou à l'article 10 *bis*, ainsi que les titulaires d'enregistrements correspondant à des médicaments visés aux articles 14 ou 16 *bis* soumettent des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ces médicaments dans les cas suivants:

a) cette obligation est une condition dont l'autorisation de mise sur le marché est assortie conformément aux articles 21 *bis* ou 22; ou

b) à la demande d'une autorité compétente sur la base de préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance ou à défaut de rapports périodiques actualisés de sécurité sur une substance active après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Les rapports d'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité sont communiqués au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, qui estime si un rapport d'évaluation unique pour toutes les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant la même substance active est nécessaire et informe en conséquence le groupe de coordination ou le comité des médicaments à usage humain afin d'appliquer les procédures visées à l'article 107 *quater*, paragraphe 4, et à l'article 107 *sexies*.

Article 107 quater

1. La fréquence de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité est précisée dans l'autorisation de mise sur le marché.

Les dates de transmission conformes à ladite fréquence sont calculées à partir de la date de délivrance de l'autorisation.

2. S'agissant des autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2012, et qui ne sont pas assorties d'une condition spécifique concernant la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, leurs titulaires communiquent lesdits rapports selon les dispositions du deuxième alinéa du présent paragraphe jusqu'à ce qu'une autre fréquence ou d'autres dates de transmission soient fixées dans l'autorisation de mise sur le marché ou déterminées en application des paragraphes 4, 5 ou 6.

Les rapports périodiques actualisés de sécurité sont transmis immédiatement aux autorités compétentes lorsque celles-ci en font la demande ou dans le respect des dispositions suivantes:

a) si le médicament n'a pas encore été mis sur le marché, au moins tous les six mois après l'autorisation et jusqu'à la mise sur le marché;

b) si le médicament a été mis sur le marché, au moins tous les six mois durant les deux premières années suivant la première mise sur le marché, une fois par an durant les deux années suivantes et tous les trois ans par la suite.

3. Le paragraphe 2 s'applique également aux médicaments qui ne sont autorisés que dans un État membre et auxquels le paragraphe 4 ne s'applique pas.

4. Lorsque des médicaments qui font l'objet d'autorisations de mise sur le marché différentes contiennent la même substance active ou la même combinaison de substances actives, la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, définies conformément aux paragraphes 1 et 2, peuvent être modifiées et harmonisées en vue de permettre une évaluation unique dans le cadre d'une procédure de partage des tâches pour le rapport périodique actualisé de sécurité, et de fournir une date de référence pour l'Union à partir de laquelle les dates de soumission sont calculées.

▼**M10**

La fréquence harmonisée de soumission des rapports et la date de référence pour l'Union peuvent être fixées, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, par l'un des organismes suivants:

a) le comité des médicaments à usage humain, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché relatives aux médicaments contenant la substance active concernée a été octroyée selon la procédure centralisée prévue au titre II, chapitre 1, du règlement (CE) n° 726/2004;

b) le groupe de coordination, dans tous les autres cas que celui visé au point a).

La fréquence harmonisée pour la soumission des rapports déterminée conformément aux alinéas 1 et 2, est rendue publique par l'Agence. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché transmettent en conséquence une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

5. Aux fins de l'application du paragraphe 4, la date de référence pour l'Union applicable aux médicaments contenant la même substance active ou la même combinaison de substances actives correspond à l'une des dates suivantes:

a) la date de la première autorisation de mise sur le marché, dans l'Union, d'un médicament contenant cette substance active ou cette même combinaison de substances actives;

b) si la date visée au point a) ne peut être établie avec certitude, la plus ancienne des dates connues des autorisations de mise sur le marché pour un médicament contenant cette substance active ou cette même combinaison de substances actives.

6. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité des médicaments à usage humain ou, selon le cas, le groupe de coordination pour demander la fixation de dates de référence pour l'Union ou une modification de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, pour l'un des motifs suivants:

a) pour des raisons de santé publique;

b) pour éviter la duplication d'évaluations;

c) par souci d'harmonisation internationale.

Les demandes, dûment motivées, sont présentées par écrit. Le comité des médicaments à usage humain ou le groupe de coordination, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, approuve ou rejette ces demandes. Toute modification des dates ou de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité est rendue publique par l'Agence. Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché transmettent en conséquence une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

7. L'Agence publie une liste des dates de référence pour l'Union et des fréquences de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments.

Toute modification des dates et de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché, résultant de l'application des paragraphes 4, 5 et 6, prend effet six mois après la date d'une telle publication.

▼**M10**

Article 107 quinquies

Les autorités nationales compétentes évaluent les rapports périodiques actualisés de sécurité en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé ou si le rapport bénéfice/risque des médicaments s'est modifié.

Article 107 sexies

1. Une évaluation unique des rapports périodiques actualisés de sécurité est effectuée dans le cas de médicaments autorisés dans plusieurs États membres et, en ce qui concerne les cas visés à l'article 107 *quater*, paragraphes 4 à 6, pour tous les médicaments contenant la même substance active ou la même combinaison de substances actives et pour lesquels une date de référence pour l'Union et une fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité ont été fixées.

L'évaluation unique est réalisée:

a) soit par un État membre désigné par le groupe de coordination lorsque aucune des autorisations de mise sur le marché concernées n'a été délivrée selon la procédure centralisée prévue par le titre II, chapitre 1, du règlement (CE) n° 726/2004; ou

b) soit par un rapporteur désigné par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché concernées a été délivrée selon la procédure centralisée prévue par le titre II, chapitre 1, du règlement (CE) n° 726/2004.

Lors du choix de l'État membre en application du deuxième alinéa, point a), le groupe de coordination tient compte de la désignation éventuelle d'un État membre de référence conformément à l'article 28, paragraphe 1.

2. L'État membre ou, selon le cas, le rapporteur établit un rapport d'évaluation dans les soixante jours à compter de la réception du rapport périodique actualisé de sécurité et le soumet à l'Agence et aux États membres concernés. L'Agence transmet le rapport au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans les trente jours à compter de la réception du rapport d'évaluation, les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent présenter des observations à l'Agence et au rapporteur ou à l'État membre.

3. Dans les quinze jours qui suivent la réception des observations visées au paragraphe 2, le rapporteur, ou l'État membre, actualise le rapport d'évaluation en tenant compte des observations transmises et le transmet au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Lors de sa réunion suivante, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance adopte le rapport d'évaluation, avec ou sans modifications supplémentaires et émet une recommandation. La recommandation mentionne les positions divergentes, avec les motifs qui les sous-tendent. L'Agence intègre le rapport d'évaluation adopté et la recommandation dans le répertoire créé conformément à l'article 25 *bis* du règlement (CE) n° 726/2004 et les transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 107 septies

Après l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité, les autorités nationales compétentes examinent l'opportunité de prendre des mesures concernant l'autorisation de mise sur le marché relative au médicament en question.

▼**M10**

Elles peuvent décider, le cas échéant, de maintenir, modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché.

Article 107 octies

1. Dans le cas d'une évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité recommandant des mesures portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché conformément à l'article 107 *sexies*, paragraphe 1, dont aucune n'a été délivrée en application de la procédure centralisée prévue par le chapitre 1 du titre II du règlement (CE) n° 726/2004, le groupe de coordination procède à l'examen du rapport du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et parvient à une position tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché en question et fixant un calendrier pour la mise en œuvre de la position convenue.

2. Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination, parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président prend acte de cet accord et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour maintenir, modifier, suspendre ou retirer les autorisations de mise sur le marché concernées, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour leur mise en œuvre.

En cas de modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un résumé actualisé des caractéristiques du produit ainsi que la notice suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre.

Si un accord ne peut être atteint par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34.

Lorsque l'accord conclu par les États membres représentés au sein du groupe de coordination ou la position de la majorité des États membres diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le groupe de coordination joint, en annexe à l'accord ou à la position de la majorité, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

3. Dans le cas d'une évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité recommandant des mesures portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché conformément à l'article 107 *sexies*, paragraphe 1, dont au moins une a été délivrée selon la procédure centralisée prévue au chapitre 1 du titre II du règlement (CE) n° 726/2004, le comité des médicaments à usage humain procède à l'examen du rapport du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations en question et fixant le calendrier pour la mise en œuvre de son avis.

Lorsque l'avis du comité des médicaments à usage humain diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain joint, en annexe à son avis, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

▼**M10**

4. Sur la base de l'avis rendu par le comité des médicaments à usage humain en application du paragraphe 3:

a) la Commission adopte une décision adressée aux États membres, exposant les mesures à prendre à l'égard des autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres et concernées par la procédure visée à la présente section; et

b) si l'avis rendu indique qu'une mesure réglementaire concernant l'autorisation de mise sur le marché est nécessaire, la Commission adopte une décision modifiant, suspendant ou retirant les autorisations de mise sur le marché délivrées en application de la procédure centralisée prévue au règlement (CE) n° 726/2004 et concernées par la procédure visée à la présente section.

Les articles 33 et 34 de la présente directive s'appliquent à l'adoption de la décision visée au premier alinéa, point a), du présent paragraphe, ainsi qu'à sa mise en œuvre par les États membres.

L'article 10 du règlement (CE) n° 726/2004 s'applique à la décision visée au premier alinéa, point b), du présent paragraphe. Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également adopter une décision adressée aux États membres en application de l'article 127 *bis* de la présente directive.

Section 3

Détection des signaux

Article 107 nonies

1. Concernant les médicaments autorisés conformément à la présente directive, les autorités nationales compétentes, en collaboration avec l'Agence, prennent les mesures suivantes:

a) elles surveillent les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans les plans de gestion des risques, ainsi que des conditions visées aux articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis*;

b) elles évaluent les mises à jour du système de gestion des risques;

c) elles surveillent les informations consignées dans la base de données Eudravigilance en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé et si ces risques ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque des médicaments.

2. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance effectue l'analyse initiale et définit les priorités concernant les signaux de risques nouveaux, de changements des risques existants ou de modifications du rapport bénéfice/risque. Si le comité estime que des mesures de suivi sont nécessaires, l'évaluation de ces signaux et l'approbation de toute mesure ultérieure relative à l'autorisation de mise sur le marché sont effectuées selon un calendrier adapté à l'étendue et à la gravité du problème.

3. L'Agence, les autorités nationales compétentes et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'informent mutuellement, lorsque des risques nouveaux, des changements des risques existants ou des modifications du rapport bénéfice/risque sont constatés.

Les États membres veillent à ce que les titulaires des autorisations de mise sur le marché informent l'Agence et les autorités compétentes nationales lorsque des risques nouveaux, des changements des risques existants ou des modifications du rapport bénéfice/risque sont constatés.

▼**M10**

Section 4

Procédure d'urgence de l'Union

Article 107 decies

▼**M12**

1. Sur la base d'inquiétudes résultant de l'évaluation des données issues des activités de pharmacovigilance, un État membre ou la Commission, selon le cas, engage la procédure prévue à la présente section en informant les autres États membres, l'Agence et la Commission, lorsque:

a) l'État membre ou la Commission envisage de suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché;

b) l'État membre ou la Commission envisage d'interdire la délivrance d'un médicament;

c) l'État membre ou la Commission envisage de refuser le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché; ou

d) l'État membre ou la Commission est informé(e) par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'en raison d'inquiétudes concernant la sécurité, le titulaire a interrompu la mise sur le marché d'un médicament ou a pris des mesures pour faire retirer l'autorisation de mise sur le marché, ou qu'il envisage de prendre une telle mesure, ou qu'il n'a pas demandé le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché.

1 *bis*. Sur la base d'inquiétudes résultant de l'évaluation des données issues des activités de pharmacovigilance, un État membre ou la Commission, selon le cas, informe les autres États membres, l'Agence et la Commission lorsqu'il ou elle estime nécessaire de signaler une nouvelle contre-indication, de réduire le dosage recommandé ou de restreindre les indications d'un médicament. Cette information expose l'action envisagée et les raisons qui la motivent.

Tout État membre ou la Commission, selon le cas, engage la procédure prévue à la présente section lorsqu'une action urgente est jugée nécessaire, dans chacun des cas visés au présent paragraphe.

Lorsque la procédure prévue à la présente section n'est pas engagée, en ce qui concerne les médicaments autorisés conformément aux procédures établies au chapitre 4 du titre III, l'affaire est portée à l'attention du groupe de coordination.

L'article 31 s'applique dans les cas présentant un intérêt pour l'Union.

1 *ter*. Lorsque la procédure prévue à la présente section est engagée, l'Agence vérifie si l'inquiétude en matière de sécurité porte sur des médicaments autres que celui qui fait l'objet de l'information ou s'il est commun à tous les médicaments appartenant à la même gamme de médicaments ou à la même classe thérapeutique.

Si le médicament concerné est autorisé dans plusieurs États membres, l'Agence informe sans retard l'initiateur de la procédure des résultats de cette vérification et les procédures visées aux articles 107 *undecies* et 107 *duodecies* s'appliquent. Sinon, l'inquiétude en matière de sécurité est traitée par l'État membre concerné. L'Agence ou l'État membre, selon le cas, informe les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché que la procédure a été engagée.

▼**M10**

2. Sans préjudice des dispositions ►**M12** des paragraphes 1 et 1 *bis* du présent article ◄, des articles 107 *undecies* et 107 *duodecies*, lorsqu'une action d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique, un État membre peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché et interdire l'utilisation du médicament concerné sur son territoire jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise. Il informe la Commission, l'Agence et les autres États membres, au plus tard le jour ouvrable suivant, des raisons d'une telle mesure.

3. À tout moment de la procédure prévue aux articles 107 *undecies* et 107 *duodecies*, la Commission peut demander aux États membres où le médicament est autorisé de prendre immédiatement des mesures provisoires.

Si l'objet de la procédure, déterminé ►**M12** conformément aux paragraphes 1 et 1 *bis* ◄, comprend des médicaments autorisés en application du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission peut, à tout moment de la procédure engagée au titre de la présente section, prendre des mesures temporaires immédiates concernant les autorisations de mise sur le marché en question.

4. Les informations visées au présent article peuvent concerner des médicaments individuels, une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique.

Si l'Agence détermine que le problème de sécurité concerne également d'autres médicaments que ceux mentionnés dans les informations en question ou est commun à l'ensemble des médicaments appartenant à la même gamme ou de la même classe thérapeutique, elle élargit l'objet de la procédure en conséquence.

Si la procédure engagée en vertu du présent article a pour objet une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique, les médicaments autorisés en application du règlement (CE) n° 726/2004 qui appartiennent à ladite gamme ou classe thérapeutique sont également couverts par la procédure.

5. Parallèlement à la communication des informations visées ►**M12** aux paragraphes 1 et 1 *bis* ◄, l'État membre met à la disposition de l'Agence toute information scientifique pertinente qu'il détient, ainsi que toute évaluation réalisée par ses soins.

Article 107 undecies

1. Après avoir été informée conformément ►**M12** à l'article 107 *decies*, paragraphes 1 et 1 *bis* ◄, l'Agence publie, par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments, un avis annonçant l'initiation de la procédure. Parallèlement, les États membres peuvent publier cette information, par l'intermédiaire de leurs portails web nationaux sur les médicaments.

L'avis précise la situation soumise à l'Agence conformément à l'article 107 *decies*, les médicaments et, le cas échéant, les substances actives en cause. Il contient des informations concernant le droit qu'ont les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché, les professionnels de la santé et le public de communiquer à l'Agence toute information en rapport avec la procédure et précise la marche à suivre à cet effet.

2. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance procède à l'examen de la situation dont l'Agence a été saisie conformément à l'article 107 *decies*. Le rapporteur travaille en étroite collaboration avec le rapporteur nommé par le comité des médicaments à usage humain et l'État membre de référence pour les médicaments concernés.

▼**M10**

Aux fins de cette évaluation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut soumettre des commentaires par écrit.

Si l'urgence de la situation le permet, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut organiser des auditions publiques s'il l'estime approprié et dûment justifié, eu égard, en particulier, à l'ampleur et à la gravité du problème de sécurité. Les auditions sont organisées selon les modalités définies par l'Agence et sont annoncées par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments. L'avis précise les modalités de participation.

Au cours de l'audition publique, il est dûment tenu compte de l'effet thérapeutique du médicament.

L'Agence, après avoir consulté les parties concernées, établit les règles des procédures relatives à l'organisation et à la conduite des auditions publiques, conformément à l'article 78 du règlement (CE) n° 726/2004.

Lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ou toute autre personne souhaitant communiquer des informations détient des renseignements confidentiels en rapport avec l'objet de la procédure, il peut demander l'autorisation de faire part de ces renseignements au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance lors d'une audition non publique.

3. Dans un délai de soixante jours à compter de la communication des informations, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet une recommandation motivée, tenant dûment compte de l'effet thérapeutique du médicament. Cette recommandation mentionne les positions divergentes, avec leurs motifs. En cas d'urgence, et sur proposition de son président, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut décider d'un délai plus court. La recommandation préconise l'une des conclusions suivantes, ou toute combinaison de celles-ci:

a) aucune autre action ou évaluation n'est requise au niveau de l'Union;

b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait procéder à une nouvelle évaluation des données et assurer le suivi des résultats de cette évaluation;

c) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait, en qualité de promoteur, faire réaliser une étude de sécurité postautorisation et assurer l'évaluation du suivi des résultats de cette étude;

d) les États membres ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait prendre des mesures visant à réduire les risques au minimum;

e) l'autorisation de mise sur le marché concernée devrait être suspendue ou retirée, ou ne devrait pas être renouvelée;

f) l'autorisation de mise sur le marché devrait être modifiée.

Aux fins de l'application du premier alinéa, point d), la recommandation spécifie les mesures de réduction au minimum des risques préconisées, ainsi que toute condition ou restriction à laquelle l'autorisation de mise sur le marché devrait être soumise.

Lorsque, dans le cas visé au premier alinéa, point f), la recommandation préconise de modifier ou d'ajouter des informations dans le résumé des caractéristiques du produit, ou sur l'emballage ou la notice, elle propose le libellé de ces informations modifiées ou ajoutées, ainsi que l'emplacement dudit libellé dans le résumé des caractéristiques du produit, ou sur l'emballage ou la notice.

▼**M10**

Article 107 duodecies

1. Si l'objet de la procédure, déterminé conformément à l'article 107 *decies*, paragraphe 4, ne comporte aucune autorisation de mise sur le marché délivrée selon la procédure centralisée visée au chapitre 1 du titre II du règlement (CE) n° 726/2004, le groupe de coordination procède à l'examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et parvient à une position tendant au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché en question et fixant le calendrier pour la mise en œuvre de la position convenue. Lorsqu'il est nécessaire d'adopter une position en urgence, le groupe de coordination peut, sur proposition de son président, décider d'un délai plus court.

2. Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination, parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président prend acte de cet accord et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour maintenir, modifier, suspendre ou refuser le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour la mise en œuvre de ces mesures.

Au cas où il aurait été convenu d'une modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un résumé actualisé des caractéristiques du produit ainsi que la notice, suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre.

Si un accord ne peut être atteint par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34. Toutefois, par dérogation à l'article 34, paragraphe 1, la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2, s'applique.

Lorsque l'accord conclu par les États membres représentés au sein du groupe de coordination ou la position de la majorité des États membres représentés diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le groupe de coordination joint, en annexe à l'accord ou à la position de la majorité, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

3. Si l'objet de la procédure, déterminé conformément à l'article 107 *decies*, paragraphe 4, comporte au moins une autorisation de mise sur le marché délivrée selon la procédure centralisée visée au chapitre 1 du titre II du règlement (CE) n° 726/2004, le comité des médicaments à usage humain procède à l'examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement des autorisations de mise sur le marché en question. Lorsqu'il est nécessaire d'adopter une position en urgence, le comité des médicaments à usage humain peut, sur proposition de son président, décider d'un délai plus court.

Si l'avis du comité des médicaments à usage humain diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain joint, en annexe à son avis, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

▼**M10**

4. Sur la base de l'avis rendu par le comité des médicaments à usage humain en application du paragraphe 3:

a) la Commission adopte une décision adressée aux États membres, exposant les mesures à prendre à l'égard des autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres et soumises à la procédure prévue à la présente section; et

b) si l'avis rendu indique qu'une mesure réglementaire est nécessaire, la Commission adopte une décision modifiant, suspendant, retirant ou refusant de renouveler les autorisations de mise sur le marché délivrées en application du règlement (CE) n° 726/2004 et soumises à la procédure prévue à la présente section.

Les articles 33 et 34 de la présente directive s'appliquent à l'adoption de la décision visée au premier alinéa, point a), du présent paragraphe, ainsi qu'à sa mise en œuvre par les États membres. Toutefois, par dérogation à l'article 34, paragraphe 1, de la présente directive, la procédure visée à son article 121, paragraphe 2, s'applique.

L'article 10 du règlement (CE) n° 726/2004 s'applique à la décision visée au premier alinéa, point b), du présent paragraphe. Toutefois, par dérogation à l'article 10, paragraphe 2, dudit règlement, la procédure visée à son article 87, paragraphe 2, s'applique. Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également adopter une décision adressée aux États membres en application de l'article 127 *bis* de la présente directive.

Section 5

Publication des évaluations

Article 107 terdecies

L'Agence diffuse les conclusions finales de l'évaluation, les recommandations, les avis et les décisions au sens des articles 107 *ter* à 107 *duodecies* par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments.

CHAPITRE 4

Surveillance des études de sécurité postautorisation

Article 107 quaterdecies

1. Le présent chapitre s'applique aux études de sécurité postautorisation non interventionnelles qui sont initiées, gérées ou financées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit à titre volontaire, soit pour respecter les obligations qui lui sont imposées en vertu des articles 21 *bis* ou 22 *bis*, et qui donnent lieu à la collecte d'informations de sécurité auprès de patients ou de professionnels de la santé.

2. Le présent chapitre est sans préjudice des obligations nationales et communautaires visant à garantir le bien-être et les droits des participants à des études de sécurité postautorisation non interventionnelles.

3. Les études ne sont pas effectuées lorsque leur réalisation même promeut l'utilisation d'un médicament.

4. Les professionnels de la santé participant aux études de sécurité postautorisation non interventionnelles ne sont rétribués qu'à hauteur du temps qu'ils y ont consacré et des dépenses qu'ils ont engagées à cet effet.

▼**M10**

5. L'autorité nationale compétente peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de soumettre le protocole et les rapports sur l'état d'avancement aux autorités compétentes des États membres dans lesquels l'étude est menée.

6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le rapport final aux autorités compétentes des États membres dans lesquels l'étude a été réalisée dans un délai de douze mois à compter de la fin de la collecte des données.

7. Pendant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché supervise les données produites et examine leur incidence sur le rapport bénéfice/risque du médicament concerné.

Toute information nouvelle susceptible d'influencer l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament est communiquée aux autorités compétentes de l'État membre dans lequel le médicament a été autorisé, conformément à l'article 23.

L'obligation prévue au deuxième alinéa est sans préjudice des informations relatives aux résultats des études que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché rend disponibles par l'intermédiaire des rapports périodiques actualisés de sécurité, tel que le prévoit l'article 107 *ter*.

8. Les articles 107 *quindecies* à 107 *octodecies* s'appliquent exclusivement aux études visées au paragraphe 1, qui sont réalisées pour respecter une obligation imposée en vertu des articles 21 *bis* ou 22 *bis*.

Article 107 quindecies

1. Avant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet un projet de protocole au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, sauf si l'étude doit être effectuée dans un seul État membre, qui demande, conformément à l'article 22 *bis*, que l'étude soit réalisée. Concernant ces études, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet un projet de protocole à l'autorité nationale compétente de l'État membre dans lequel l'étude est réalisée.

2. Dans les soixante jours à compter de la soumission du projet de protocole, l'autorité nationale compétente ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, émet:

a) une lettre approuvant le projet de protocole;

b) une lettre de contestation motivée de manière circonstanciée, si l'autorité nationale compétente ou le comité estime:

   i) que la conduite de l'étude promeut l'usage d'un médicament,

   ii) que la manière dont l'étude est conçue ne respecte pas les objectifs qu'elle poursuit;

c) une lettre indiquant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché que l'étude constitue un essai clinique relevant de la directive 2001/20/CE.

3. L'étude ne peut être entreprise qu'après l'approbation écrite de l'autorité nationale compétente ou du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas.

▼**M10**

Si une lettre d'approbation au sens du paragraphe 2, point a), a été émise, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet le protocole aux autorités compétentes des États membres dans lesquels il est prévu de réaliser l'étude et il peut ensuite commencer l'étude conformément au protocole approuvé.

Article 107 sexdecies

Une fois l'étude commencée, toute modification substantielle du protocole est soumise, avant sa mise en œuvre, à l'autorité nationale compétente ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas. L'autorité nationale compétente ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, évalue les modifications et informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de son approbation ou de son objection. Le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe les États membres dans lesquels l'étude est réalisée.

Article 107 septdecies

1. Une fois l'étude terminée, un rapport final est soumis à l'autorité nationale compétente ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans un délai de douze mois à compter de la fin de la collecte des données, sauf si une dérogation écrite a été octroyée par l'autorité nationale compétente ou, selon le cas, par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché évalue si les résultats de l'étude ont une incidence sur l'autorisation de mise sur le marché et, si nécessaire, dépose une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités nationales compétentes.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le rapport final accompagné d'un résumé des résultats de l'étude, par voie électronique, à l'autorité nationale compétente ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

Article 107 octodecies

1. En fonction des résultats de l'étude, et après consultation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut formuler des recommandations motivées concernant l'autorisation de mise sur le marché. Ces recommandations mentionnent les positions divergentes, avec leurs motifs.

2. Lorsque des recommandations tendant à modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché sont formulées concernant un médicament autorisé par les États membres en vertu de la présente directive, les États membres représentés au sein du groupe de coordination s'accordent sur une position à ce sujet en tenant compte de la recommandation visée au paragraphe 1 et en fixant des délais pour l'application de la position convenue.

Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination, parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président prend acte de cet accord et le communique au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour leur mise en œuvre.

▼**M10**

Au cas où il aurait été convenu d'une modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un résumé actualisé des caractéristiques du produit ainsi que la notice, suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre.

L'accord est rendu public sur le portail web européen sur les médicaments, institué conformément à l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004.

Si un accord ne peut être conclu par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34.

Lorsque l'accord conclu par les États membres représentés au sein du groupe de coordination ou la position de la majorité des États membres diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le groupe de coordination joint, en annexe à l'accord ou à la position de la majorité, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

CHAPITRE 5

Exécution, délégation et lignes directrices

Article 108

Afin d'harmoniser l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par la présente directive, la Commission adopte des mesures d'exécution pour les activités de pharmacovigilance prévues à l'article 8, paragraphe 3, et aux articles 101, 104, 104 *bis*, 107, 107 *bis*, 107 *ter*, 107 *nonies*, 107 *quindecies* et 107 *septdecies*, couvrant les domaines suivants:

a) le contenu du dossier permanent du système de pharmacovigilance et sa gestion par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

b) les exigences minimales du système de qualité pour l'exécution des activités de pharmacovigilance par les autorités nationales compétentes et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

c) l'utilisation d'une terminologie, de formats et de normes reconnus sur le plan international pour l'exécution des activités de pharmacovigilance;

d) les exigences minimales pour la surveillance des informations dans la base Eudravigilance dans le but de déceler tout risque nouveau ou modifié;

e) le format et le contenu de la transmission par voie électronique des effets indésirables suspectés par les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

f) le format et le contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité à transmettre par voie électronique et des plans de gestion des risques;

g) le format des protocoles, résumés et rapports finals pour les études de sécurité postautorisation.

▼M10

Ces mesures tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés en matière de pharmacovigilance et, au besoin, font l'objet de révisions en vue de les adapter à l'évolution de la science et de la technique. Elles sont arrêtées conformément à la procédure réglementaire visée à l'article 121, paragraphe 2.

Article 108 bis

Pour faciliter l'exécution d'activités de pharmacovigilance dans l'Union, l'Agence, en coopération avec les autorités compétentes et d'autres parties intéressées, élabore:

a) des lignes directrices en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance, destinées aux autorités compétentes et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché;

b) des lignes directrices scientifiques sur les études d'efficacité postautorisation.

Article 108 ter

La Commission publie un rapport concernant l'exécution des activités de pharmacovigilance par les États membres le 21 juillet 2015 au plus tard, et tous les trois ans par la suite.

▼B

TITRE X

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

▼M1

Article 109

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

▼B

Article 110

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

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

▼B

TITRE XI

SURVEILLANCE ET SANCTIONS

Article 111

▼M11

1. L'autorité compétente de l'État membre concerné, en coopération avec l'Agence, veille au respect des exigences légales applicables aux médicaments en effectuant des inspections, si nécessaire inopinées, ainsi que, s'il y a lieu, en demandant à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou à un laboratoire désigné à cet effet d'effectuer des analyses sur des échantillons. Cette coopération consiste en un partage d'informations avec l'Agence à la fois sur les inspections prévues et sur les inspections réalisées. Les États membres et l'Agence coopèrent pour la coordination des inspections dans les pays tiers. Les inspections comprennent, sans toutefois s'y limiter, celles mentionnées aux paragraphes 1 *bis* à 1 *septies*.

1 *bis*. Les fabricants établis dans l'Union ou dans des pays tiers et les grossistes en médicaments sont soumis à des inspections répétées.

1 *ter*. L'autorité compétente de l'État membre concerné dispose d'un système de surveillance, y compris au moyen d'inspections effectuées à une fréquence appropriée, en fonction du risque, dans les locaux des fabricants, des importateurs ou des distributeurs de substances actives établis sur son territoire, et d'un suivi effectif de ces inspections.

Lorsqu'elle considère qu'il y a des raisons de penser que les exigences légales énoncées dans la présente directive, y compris les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication et de distribution visés à l'article 46, point f), et à l'article 47 ne sont pas respectées, l'autorité compétente peut procéder à des inspections dans les locaux:

a) des fabricants ou distributeurs de substances actives établis dans des pays tiers;

b) des fabricants ou importateurs d'excipients.

1 *quater*. Les inspections visées aux paragraphes 1 *bis* et 1 *ter* peuvent également avoir lieu dans l'Union et dans des pays tiers à la demande d'un État membre, de la Commission ou de l'Agence.

1 *quinquies*. Les inspections peuvent également avoir lieu dans les locaux des titulaires d'une autorisation de mise sur le marché et des courtiers en médicaments.

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

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

▼M11

1 *octies*. Les inspections sont effectuées par des agents représentant l'autorité compétente qui sont habilités à:

a) procéder à des inspections des établissements commerciaux ou de fabrication de médicaments, de substances actives ou d'excipients ainsi que de tout laboratoire chargé par le titulaire de l'autorisation de fabrication d'effectuer des contrôles en vertu de l'article 20;

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

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

d) inspecter les locaux, les archives, les documents et le dossier permanent du système de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de toute entreprise chargée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser les activités décrites au titre IX.

1 *nonies*. Les inspections sont effectuées conformément aux lignes directrices visées à l'article 111 *bis*.

▼B

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

▼M11

3. Après chacune des inspections visées au paragraphe 1, l'autorité compétente fait rapport sur le respect, par l'entité inspectée, des principes et des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication et de bonnes pratiques de distribution visés aux articles 47 et 84, selon le cas, ou sur le respect, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des exigences énoncées au titre IX.

L'autorité compétente ayant procédé à l'inspection communique la teneur de ces rapports à l'entité inspectée.

Avant d'adopter le rapport, l'autorité compétente donne à l'entité inspectée en cause la possibilité de présenter des observations.

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

5. Dans les quatre-vingt-dix jours suivant une inspection visée au paragraphe 1, un certificat de bonnes pratiques de fabrication ou de distribution est délivré, le cas échéant, à l'entité inspectée, si l'inspection aboutit à la conclusion qu'elle respecte les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication ou de distribution prévus par la législation de l'Union.

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

▼M11

6. Les États membres consignent les certificats de bonnes pratiques de fabrication ou de distribution qu'ils délivrent dans une banque de données de l'Union gérée par l'Agence, au nom de l'Union. En vertu de l'article 52 *bis*, paragraphe 7, les États membres consignent également dans cette banque de données les informations relatives à l'enregistrement des importateurs, des fabricants et des distributeurs de substances actives. Cette banque de données est accessible au public.

▼M10

7. Si l'inspection visée au ►M11 paragraphe 1 *octies* ◄, points a), b) et c), ou l'inspection d'un distributeur de médicaments ou de substances actives, ou l'inspection d'un fabricant d'excipients ►M11 ———— ◄, aboutit à la conclusion que l'entité inspectée ne respecte pas les prescriptions légales et/ou les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication ou de bonne distribution prévus par la législation de l'Union, cette information est consignée dans la base de données de l'Union visée au paragraphe 6.

8. Si l'inspection visée au ►M11 paragraphe 1 *octies*, point d) ◄, conclut que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne respecte pas le système de pharmacovigilance tel que décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance et les dispositions du titre IX, l'autorité compétente de l'État membre concerné signale ces défaillances au titulaire en question en lui donnant la possibilité de présenter des observations.

L'État membre concerné en informe les autres États membres, l'Agence et la Commission.

Le cas échéant, l'État membre concerné prend les mesures qui s'imposent pour que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.

▼M11

Article 111 bis

La Commission adopte les lignes directrices détaillées établissant les principes applicables aux inspections visées à l'article 111.

Les États membres établissent, en coopération avec l'Agence, la forme et le contenu de l'autorisation visée à l'article 40, paragraphe 1, et à l'article 77, paragraphe 1, des rapports visés à l'article 111, paragraphe 3, ainsi que des certificats de bonnes pratiques de fabrication et des certificats de bonnes pratiques de distribution visés à l'article 111, paragraphe 5.

Article 111 ter

1. À la demande d'un pays tiers, la Commission évalue si le cadre réglementaire dudit pays applicable aux substances actives exportées vers l'Union ainsi que les activités de contrôle et d'exécution respectives garantissent un niveau de protection de la santé publique équivalent à celui apporté par l'Union. Si l'évaluation confirme une telle équivalence, la Commission adopte une décision en vue d'inscrire le pays tiers sur une liste. L'évaluation revêt la forme d'un passage en

▼M11

revue des documents concernés et, à moins que des arrangements visés à l'article 51, paragraphe 2, de la présente directive ne soient en place, qui couvrent ce domaine d'activité, cette évaluation inclut un examen sur place du cadre réglementaire du pays tiers et, si nécessaire, l'observation d'inspection d'un ou de plusieurs des sites de fabrication de substances actives du pays tiers. Au cours de l'évaluation, une attention particulière est attachée aux éléments suivants:

a) les règles du pays concernant les bonnes pratiques de fabrication;

b) la régularité des inspections visant à vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication;

c) l'efficacité de l'exécution des bonnes pratiques de fabrication;

d) la régularité et la rapidité des informations fournies par le pays tiers concernant les producteurs de substances actives qui ne satisfont pas aux exigences.

2. La Commission adopte les actes d'exécution nécessaires pour appliquer les exigences visées au paragraphe 1, points a) à d), du présent article. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.

3. La Commission vérifie régulièrement si les conditions énoncées au paragraphe 1 sont satisfaites. La première vérification a lieu dans les trois ans suivant l'inscription du pays sur la liste visée au paragraphe 1.

4. La Commission procède à l'évaluation et à la vérification visées aux paragraphes 1 et 3 en coopération avec l'Agence et avec les autorités compétentes des États membres.

▼B

Article 112

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

Article 113

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

Article 114

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

— d'un vaccin vivant,

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

▼B

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

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

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

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

Article 115

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

▼M10

Article 116

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

▼M10

►C2 L'autorisation de mise sur le marché peut également être suspendue, retirée ou modifiée lorsque les renseignements à l'appui de la demande prévus aux articles 8, 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* ou 11 ◄ sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 23, lorsque les conditions visées aux articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis* n'ont pas été remplies ou lorsque les contrôles prévus à l'article 112 n'ont pas été effectués.

▼M11

Le deuxième alinéa du présent article s'applique également lorsque la fabrication du médicament n'a pas lieu conformément aux renseignements fournis en application de l'article 8, paragraphe 3, point d), ou lorsque les contrôles n'ont pas lieu conformément aux méthodes de contrôle décrites en application de l'article 8, paragraphe 3, point h).

▼B

Article 117

▼M4

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

▼M10

a) le médicament est nocif; ou que

▼M4

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

▼M10

c) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable; ou que

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

3. L'autorité compétente peut, pour un médicament dont la délivrance a été interdite ou qui a été retiré du marché conformément aux paragraphes 1 et 2, dans des circonstances exceptionnelles et pour une période transitoire, autoriser la délivrance du médicament à des patients qui sont déjà traités avec ce médicament.

▼M11

Article 117 bis

1. Les États membres ont en place un système qui vise à éviter que des médicaments soupçonnés de présenter un danger pour la santé ne soient délivrés au patient.

▼M11

2. Le système visé au paragraphe 1 couvre la réception et le traitement des notifications de médicaments soupçonnés d'être falsifiés et de défauts de qualité soupçonnés d'affecter des médicaments. Le système couvre également les rappels de médicaments effectués par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou les retraits de médicaments du marché, ordonnés par les autorités compétentes nationales auprès de tous les acteurs concernés de la chaîne d'approvisionnement, pendant et en dehors des heures de travail normales. Le système permet également les rappels des médicaments auprès des patients qui ont reçu ces médicaments, le cas échéant avec l'assistance de professionnels de la santé.

3. Si le médicament en question est soupçonné de présenter un risque grave pour la santé publique, l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ce produit a été identifié en premier lieu transmet sans délai une notification d'alerte rapide à tous les États membres et à tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement dans ledit État membre. S'il apparaît que les médicaments en cause ont été délivrés aux patients, des communiqués publics sont diffusés d'urgence, dans un délai de vingt-quatre heures, de manière à procéder au rappel de ces médicaments auprès des patients. Ces communiqués contiennent des informations suffisantes sur le défaut de qualité ou la falsification soupçonnés et sur les risques encourus.

4. Les États membres communiquent à la Commission, au plus tard le 22 juillet 2013, les modalités de leurs systèmes nationaux respectifs visés au présent article.

▼B

Article 118

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

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

▼M11

Article 118 bis

1. Les États membres établissent les règles sur les sanctions applicables en cas d'infraction aux dispositions nationales adoptées conformément à la présente directive et prennent toutes les mesures nécessaires en vue de garantir la mise en application de ces sanctions. Ces dernières doivent être efficaces, proportionnées et dissuasives.

Les sanctions ne sont pas inférieures à celles applicables à des infractions au droit national d'une nature et d'une importance similaires.

2. Les règles visées au paragraphe 1 s'appliquent, entre autres, aux infractions suivantes:

a) la fabrication, la distribution, le courtage, l'importation et l'exportation de médicaments falsifiés, ainsi que la vente de médicaments falsifiés à distance au public au moyen des services de la société de l'information;

▼M11

b) le non-respect des dispositions énoncées dans la présente directive concernant la fabrication, la distribution, l'importation et l'exportation de substances actives;

c) le non-respect des dispositions énoncées dans la présente directive concernant l'utilisation d'excipients.

Le cas échéant, les sanctions tiennent compte du risque pour la santé publique que présente la falsification de médicaments.

3. Les États membres notifient les dispositions nationales adoptées conformément au présent article à la Commission au plus tard le 2 janvier 2013 et notifient sans délai toute modification ultérieure affectant ces dispositions.

Au plus tard le 2 janvier 2018, la Commission soumet un rapport au Parlement européen et au Conseil contenant une vue d'ensemble des mesures de transposition des États membres en ce qui concerne le présent article, assortie d'une évaluation de l'efficacité de ces mesures.

Article 118 ter

Les États membres organisent des réunions auxquelles participent des organisations de patients et de consommateurs et, si nécessaire, des responsables de l'application de la loi dans les États membres, de manière à communiquer des informations publiques sur les actions entreprises dans le domaine de la prévention et de la répression pour lutter contre la falsification de médicaments.

Article 118 quarter

Les États membres, dans l'application de la présente directive, prennent les mesures nécessaires en vue d'assurer la coopération entre les autorités compétentes pour les médicaments et les autorités douanières.

▼M4

Article 119

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

▼B

TITRE XII

COMITÉ PERMANENT

▼M15

Article 120

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 121 *bis* modifiant l'annexe 1 pour l'adapter aux progrès scientifiques et techniques.

▼M4

Article 121

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain, ci-après dénommé «comité permanent», pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments.

▼M4

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

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

▼M15

_____

▼M4

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

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

▼M7

4. Le règlement du comité permanent est rendu public.

▼M15

Article 121 bis

1. Le pouvoir d'adopter des actes délégués conféré à la Commission est soumis aux conditions fixées au présent article.

2. Le pouvoir d'adopter des actes délégués visé à l'article 14, paragraphe 1, à l'article 22 *ter*, à l'article 23 *ter*, à l'article 46 *bis*, à l'article 47, à l'article 52 *ter*, à l'article 54 *bis* et à l'article 120 est conféré à la Commission pour une période de cinq ans à compter du 26 juillet 2019. La Commission élabore un rapport relatif à la délégation de pouvoir au plus tard neuf mois avant la fin de la période de cinq ans. La délégation de pouvoir est tacitement prorogée pour des périodes d'une durée identique, sauf si le Parlement européen ou le Conseil s'oppose à cette prorogation trois mois au plus tard avant la fin de chaque période.

3. La délégation de pouvoir visée à l'article 14, paragraphe 1, à l'article 22 *ter*, à l'article 23 *ter*, à l'article 46 *bis*, à l'article 47, à l'article 52 *ter*, à l'article 54 *bis* et à l'article 120 peut être révoquée à tout moment par le Parlement européen ou le Conseil. La décision de révocation met fin à la délégation de pouvoir qui y est précisée. La révocation prend effet le jour suivant celui de la publication de ladite décision au *Journal officiel de l'Union européenne* ou à une date ultérieure qui est précisée dans ladite décision. Elle ne porte pas atteinte à la validité des actes délégués déjà en vigueur.

4. Avant l'adoption d'un acte délégué, la Commission consulte les experts désignés par chaque État membre, conformément aux principes définis dans l'accord interinstitutionnel du 13 avril 2016 «Mieux légiférer» ([1]).

5. Aussitôt qu'elle adopte un acte délégué, la Commission le notifie au Parlement européen et au Conseil simultanément.

([1]) JO L 123 du 12.5.2016, p. 1.

▼M15

6. Un acte délégué adopté en vertu de l'article 14, paragraphe 1, de l'article 22 *ter*, de l'article 23 *ter*, de l'article 46 *bis*, de l'article 47, de l'article 52 *ter*, de l'article 54 *bis* et de l'article 120 n'entre en vigueur que si le Parlement européen ou le Conseil n'a pas exprimé d'objections dans un délai de deux mois à compter de la notification de cet acte au Parlement européen et au Conseil, ou si, avant l'expiration de ce délai, le Parlement européen et le Conseil ont tous deux informé la Commission de leur intention de ne pas exprimer d'objections. Ce délai est prolongé de deux mois à l'initiative du Parlement européen ou du Conseil.

▼B

TITRE XIII

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

▼M4

Article 122

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

▼M10

2. Sur demande motivée, les États membres envoient les rapports visés à l'article 111, paragraphe 3, aux autorités compétentes d'un autre État membre ou à l'Agence par voie électronique.

▼M4

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

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

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

▼B

Article 123

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

▼M12

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de notifier immédiatement aux États membres concernés toute action qu'il a engagée pour suspendre la mise sur le marché d'un médicament, retirer le médicament du marché, solliciter le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou ne pas en demander le renouvellement, en indiquant les raisons de cette action. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché indique en particulier si cette action est fondée sur l'un quelconque des motifs exposés à l'article 116 ou à l'article 117, paragraphe 1.

2 *bis*. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché procède également à la notification au titre du paragraphe 2 du présent article dans les cas où l'action est engagée dans un pays tiers et est fondée sur l'un des motifs exposés à l'article 116 ou à l'article 117, paragraphe 1.

2 *ter*. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché avertit en outre l'Agence lorsque l'action visée aux paragraphes 2 ou 2 *bis* du présent article est fondée sur l'un quelconque des motifs visés à l'article 116 ou à l'article 117, paragraphe 1.

2 *quater*. L'Agence transmet sans délai les notifications reçues en vertu du paragraphe 2 *ter* à tous les États membres.

▼B

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

▼M12

4. Chaque année, l'Agence publie une liste des médicaments pour lesquels les autorisations de mise sur le marché ont été refusées, retirées ou suspendues dans l'Union, dont la délivrance a été interdite ou qui ont été retirés du marché, en mentionnant les raisons d'une telle action.

▼B

Article 124

Les États membres se communiquent mutuellement toutes les informations nécessaires pour garantir la qualité et l'innocuité des médicaments homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté, notamment celles mentionnées aux articles 122 et 123.

Article 125

Toute décision des autorités compétentes des États membres visée dans la présente directive doit être motivée de façon précise.

Elle est notifiée à l'intéressé avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours peut être présenté.

▼M4

Les décisions d'accorder ou de retirer une autorisation de mise sur le marché sont mises à la disposition du public.

▼B

Article 126

L'autorisation de mise sur le marché ne peut être refusée, suspendue ou retirée que pour les raisons énumérées dans la présente directive.

Toute décision de suspension de fabrication ou d'importation de médicaments en provenance de pays tiers, d'interdiction de délivrance et de retrait du marché d'un médicament ne peut être prise que pour des raisons énumérées aux articles 117 et 118.

▼M4

Article 126 bis

1. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché ou de demande en instance pour un médicament autorisé dans un autre État membre conformément à la présente directive, un État membre peut, pour des raisons de santé publique justifiées, autoriser la mise sur le marché de ce médicament.

▼M10

2. Lorsqu'un État membre recourt à cette possibilité, il adopte les mesures nécessaires pour garantir que les exigences de la présente directive sont respectées, notamment celles visées aux titres V, VI, VIII, IX et XI. Les États membres peuvent décider que l'article 63, paragraphes 1 et 2, ne s'applique pas aux médicaments autorisés dans les termes du premier paragraphe.

3. Avant d'accorder une autorisation de mise sur le marché, un État membre:

a) notifie au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans l'État membre dans lequel le médicament concerné est autorisé, la proposition d'accorder une autorisation de mise sur le marché en application du présent article pour le médicament en question;

b) peut demander à l'autorité compétente de l'État membre concerné de fournir des copies du rapport d'évaluation visé à l'article 21, paragraphe 4, et de l'autorisation de mise sur le marché valable pour le médicament concerné. Si la demande lui en est faite, l'autorité compétente de cet État membre fournit, dans les trente jours à compter de la réception de la demande, une copie du rapport d'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné.

▼M4

4. La Commission établit un registre accessible au public des médicaments autorisés en vertu du paragraphe 1. Les États membres notifient à la Commission toute autorisation de mise sur le marché d'un médicament, ou toute suspension de cette autorisation, au titre du paragraphe 1, y compris le nom ou la raison sociale et l'adresse permanente du titulaire de l'autorisation. La Commission modifie le registre des médicaments en conséquence et veille à ce qu'il puisse être consulté sur son site web.

▼M4

5. Au plus tard le 30 avril 2008, la Commission présente un rapport au Parlement européen et au Conseil concernant l'application de la présente disposition en vue de proposer toute modification nécessaire.

Article 126 ter

Dans un souci d'indépendance et de transparence, les États membres veillent à ce que les agents de l'autorité compétente chargés d'accorder les autorisations, les rapporteurs et les experts chargés de l'autorisation et du contrôle des médicaments n'aient dans l'industrie pharmaceutique aucun intérêt financier ou autre qui pourrait nuire à leur impartialité. Ces personnes font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers.

En outre, les États membres veillent à ce que l'autorité compétente rende accessible au public son règlement interne et celui de ses comités, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires.

▼B

Article 127

1. À la demande du fabricant, de l'exportateur ou des autorités d'un pays tiers importateur, les États membres certifient qu'un fabricant de médicaments possède l'autorisation de fabrication. Lorsqu'ils délivrent de tels certificats, les États membres respectent les conditions suivantes:

a) ils tiennent compte des dispositions administratives en vigueur de l'Organisation mondiale de la santé;

b) ils fournissent pour les médicaments destinés à l'exportation déjà autorisés sur leur territoire le résumé des caractéristiques du produit, tel qu'approuvé conformément à l'article 21.

2. Lorsque le fabricant ne possède pas une autorisation de mise sur le marché, il fournit aux autorités compétentes pour établir le certificat visé au paragraphe 1 une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible.

▼M10

Article 127 bis

Lorsqu'un médicament doit être autorisé en application du règlement (CE) n° 726/2004 et que le comité pour les médicaments à usage humain mentionne, dans son avis, les conditions ou restrictions recommandées conformément à l'article 9, paragraphe 4, points c), c *bis)*, c *ter)* ou c *quater)*, dudit règlement, la Commission peut adopter, en application des articles 33 et 34 de la présente directive, une décision adressée aux États membres portant sur la mise en œuvre de ces conditions ou restrictions.

▼M4

Article 127 ter

Les États membres veillent à la mise en place des systèmes de collecte appropriés pour les médicaments inutilisés ou périmés.

▼B

TITRE XIV

DISPOSITIONS FINALES

Article 128

Les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 89/342/CEE, 89/343/CEE, 89/381/CEE, 92/25/CEE, 92/26/CEE, 92/27/CEE, 92/28/CEE et 92/73/CEE, telles que modifiées par les directives figurant à l'annexe II, partie A, sont abrogées, sans préjudice des obligations des États membres en ce qui concerne les délais de transposition figurant à l'annexe II, partie B.

Les références aux directives abrogées s'entendent comme faites à la présente directive et sont à lire selon le tableau de correspondance figurant à l'annexe III.

Article 129

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Article 130

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

▼**M2**

ANNEXE I

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

TABLE DES MATIÈRES

Introduction et principes généraux

Partie I: Exigences du dossier standardisé de demande d'autorisation de mise sur le marché

1. Module 1: renseignements d'ordre administratif

1.1. Table des matières

1.2. Formulaire de demande

1.3. Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

1.3.1. Résumé des caractéristiques du produit

1.3.2. Étiquetage et notice

1.3.3. Maquettes et échantillons

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

1.4. Informations concernant les experts

1.5. Exigences spécifiques pour différents types de demandes

1.6. Évaluation du risque pour l'environnement

2. Module 2: Résumés

2.1. Table globale des matières

2.2. Introduction

2.3. Résumé global de la qualité

2.4. Résumé détaillé non-clinique

2.5. Résumé détaillé clinique

2.6. Résumé non-clinique

2.7. Résumé clinique

3. Module 3: Information chimique, pharmaceutique et biologique pour les médicaments contenant des substances chimiques et/ou biologiques actives

3.1. Format et présentation

3.2. Contenu: principes et exigences fondamentaux

3.2.1. Substance(s) active(s)

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

3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substances actives

3.2.1.3. Caractérisation de la ou des substances actives

3.2.1.4. Contrôle de la ou des substances actives

3.2.1.5. Normes ou substances de référence

3.2.1.6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active

3.2.1.7. Stabilité de la ou des substances actives

3.2.2. Produit fini

3.2.2.1. Description et composition du produit fini

3.2.2.2. Développement pharmaceutique

3.2.2.3. Procédé de fabrication du produit fini

3.2.2.4. Contrôle des excipients

3.2.2.5. Contrôle du produit fini

3.2.2.6. Normes ou substances de référence

3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini

3.2.2.8. Stabilité du produit fini

4. Module 4: Rapports non-cliniques

4.1. Format et présentation

4.2. Contenu: principes et exigences fondamentaux

4.2.1. Pharmacologie

▼**M2**

4.2.2. Pharmacocinétique

4.2.3. Toxicité

5. Module 5: Rapports d'études cliniques

5.1. Format et présentation

5.2. Contenu: principes et exigences fondamentaux

5.2.1. Rapports d'études biopharmaceutiques

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

5.2.3. Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme

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

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

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

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

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

5.2.7. Cahiers d'observation et listes individuelles de patients

Partie II: Dossiers d'autorisation de mise sur le marché et exigences spécifiques

1. Usage médical bien établi

2. Médicaments essentiellement similaires

3. Données supplémentaires exigées dans des situations spécifiques

4. Médicaments biologiques similaires

5. Associations médicamenteuses fixes

6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles

7. Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché

Partie III: Médicaments particuliers

1. Médicaments biologiques

1.1. Médicaments dérivés du plasma

1.2. Vaccins

2. Radiopharmaceutiques et précurseurs

2.1. Radiopharmaceutiques

2.2. Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage

3. Médicaments homéopathiques

4. Médicaments à base de plantes

5. Médicaments orphelins

Partie IV: Médicaments de thérapie innovante

1. Introduction

2. Définitions

2.1. Médicaments de thérapie génique

2.2. Médicament de thérapie cellulaire somatique

3. Exigences spécifiques concernant le module 3

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

3.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

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

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

3.2.1.2. Médicaments de thérapie génique contenant des cellules génétiquement modifiées

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼**M2**

3.2.1.5.

3.2.2. Exigences spécifiques

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

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

3.3.2. Exigences spécifiques

3.3.2.1. Matières de départ

3.3.2.2. Procédé de fabrication

3.3.2.3. Caractérisation et stratégie de contrôle

3.3.2.4. Excipients

3.3.2.5. Étude de développement

3.3.2.6. Matériels de référence

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

3.4.1. Médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs tels qu'ils sont visés à l'article 7 du règlement (CE) n° 1394/2007

3.4.2. Médicaments combinés de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) n° 1394/2007

4. Exigences spécifiques concernant le module 4

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

4.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

4.2.1. Pharmacologie

4.2.2. Pharmacocinétique

4.2.3. Toxicologie

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

4.3.1. Pharmacologie

4.3.2. Pharmacocinétique

4.3.3. Toxicologie

5. Exigences spécifiques concernant le module 5

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

5.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

5.2.1. Études pharmacocinétiques chez l'homme

5.2.2. Études pharmacodynamiques chez l'homme

5.2.3. Études de sécurité

5.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique

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

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

5.3.3. Études de sécurité

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

5.4.1. Études pharmacocinétiques

5.4.2. Études pharmacodynamiques

5.4.3. Études de sécurité

▼M2

Introduction et principes généraux

(1) Les renseignements et les documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu des articles 8 et 10, paragraphe 1 sont présentés conformément aux exigences de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume B, avis aux demandeurs, médicaments à usage humain, présentation et contenu du dossier, document technique commun (DTC).

(2) Les renseignements et documents sont présentés en cinq modules: le module 1 fournit les données administratives spécifiques communautaires; le module 2 fournit des résumés de qualité, non-cliniques et cliniques, le module 3 fournit des informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques, le module 4 fournit des rapports non-cliniques et le module 5 fournit des rapports d'études cliniques. Cette présentation met en œuvre un format commun pour toutes les régions CIH [1] (Communauté européenne, États Unis d'Amérique, Japon). Ces cinq modules sont présentés en respectant strictement le format, le contenu et le système de numérotation défini en détail dans le volume 2B de l'avis aux demandeurs précité.

(3) La présentation du DTC communautaire est applicable à tous les types de demandes d'autorisation de mise sur le marché, indépendamment de la procédure à appliquer (à savoir procédure centralisée, procédure de reconnaissance mutuelle ou procédure nationale) ou du fait de savoir s'il s'agit d'une demande complète ou abrégée. Cette présentation est aussi applicable à tous les types de produits, notamment les nouvelles entités chimiques (NEC), les médicaments radiopharmaceutiques, les dérivés du plasma, les vaccins, les médicaments à base de plantes etc.

(4) Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs tiennent aussi compte des lignes directrices/notes explicatives scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain adoptées par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et publiées par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM) et des autres lignes directrices communautaires pharmaceutiques publiées par la Commission dans les différents volumes de La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne.

(5) Concernant la partie qualité (chimique, pharmaceutique et biologique) du dossier, toutes les monographies, y compris les monographies générales, et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne sont applicables.

(6) Le processus de fabrication est conforme aux exigences de la directive 91/356/CEE de la Commission établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain [2] et aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, publiés par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume 4.

(7) Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Notamment, les renseignements pertinents sur chaque essai clinique ou toxico-pharmacologique incomplet ou interrompu relatif au médicament et/ou les essais menés à bien concernant des indications thérapeutiques non couvertes par la demande sont à fournir.

[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.

▼**M2**

(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 ([1]). Pour être pris en compte au cours de l'évaluation d'une demande, les essais cliniques réalisés en dehors de la Communauté européenne qui concernent des médicaments destinés à être utilisés dans la Communauté européenne sont conçus, mis en œuvre et donnent lieu à un rapport conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux principes éthiques applicables, sur la base de principes équivalents aux dispositions de la directive 2001/20/CE. Ils sont réalisés conformément aux principes éthiques évoqués, par exemple, dans la déclaration d'Helsinki.

(9) Les études (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 ([2]) et 88/320/CEE concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ([3]).

(10) Les États membres veillent aussi à ce que tous les essais sur les animaux soient réalisés conformément à la directive 86/609/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

(11) Pour suivre l'évaluation bénéfice/risque, toute nouvelle information ne figurant pas dans la demande d'origine et toute information de pharmacovigilance sont soumises à l'autorité compétente. Après l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, toute modification des données du dossier est soumise aux autorités compétentes, conformément aux exigences des règlements (CE) n° 1084/2003 ([4]) et (CE) n° 1085/2003 ([5]) 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.

([1]) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.
([2]) JO L 15 du 17.1.1987, p. 29.
([3]) JO L 145 du 11.6.1988, p. 35.
([4]) Voir page 1 du présent Journal officiel.
([5]) Voir page 24 du présent Journal officiel.

▼M2

— 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.

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.

▼M2

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;

([1]) JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

▼M2

— 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).

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.

▼M2

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.

▼M2

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

▼**M2**

Fabrication

— Fabricant(s)

— Composition

— Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations

— Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires

— Validation et/ou évaluation de procédé

Contrôle des excipients

— Spécifications

— Procédures analytiques

— Validation des procédures analytiques

— Justification des spécifications

— Excipients d'origine humaine ou animale

— Excipients nouveaux

Contrôle du produit fini

— Spécification(s)

— Procédures analytiques

— Validation des procédures analytiques

— Analyses de lots

— Caractérisation des impuretés

— Justification de spécification(s)

Normes ou substances de référence

Système de fermeture du conditionnement

Stabilité

— Résumé et conclusion en matière de stabilité

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

— Données concernant la stabilité

— *Annexes*

— Installations et équipements (médicaments biologiques uniquement)

— Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité

— Excipients

— *Informations communautaires supplémentaires*

— Programme de validation des procédés pour le médicament

— Dispositif médical

▼**M2**

— 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.

▼**M2**

(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.

▼**M13**

(12) Lorsque, en application de l'article 1er, paragraphe 8, deuxième alinéa, ou de l'article 1er, paragraphe 9, deuxième alinéa, du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil [1], un produit est régi par la présente directive, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contient, si ces données sont disponibles, les résultats de l'évaluation de la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, contenus dans la déclaration de conformité UE du fabricant ou dans le certificat délivré par un organisme notifié autorisant le fabricant à apposer le marquage CE sur le dispositif médical.

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

▼**M2**

3.2.1. *Substance(s) active(s)*

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

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

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

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

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

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

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques: les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis respectivement à l'article 1er, paragraphes 4 et 10; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) no 2309/93; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe.

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

▼**M2**

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

3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substances actives

a) La description du procédé de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur concernant la fabrication de la substance active. Pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication et les contrôles du procédé, une information appropriée établie dans les lignes directrices publiées par l'Agence est à fournir.

b) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer la ou les substances actives sont à énumérer, en identifiant à quel(s) stade(s) chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières 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.

▼M2

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.,

▼M2

— 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.

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

▼**M2**

3.2.2.2. Développement pharmaceutique

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

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

a) La compatibilité de la substance active avec des excipients et des caractéristiques physico-chimiques essentielles de la substance active susceptibles d'influencer la performance du produit fini ou la compatibilité de différentes substances actives les unes avec les autres dans le cas d'associations, est documentée.

b) Le choix des excipients, pour ce qui concerne plus particulièrement leurs fonctions et concentrations respectives, est à documenter.

c) Une description du développement du produit fini, en tenant compte de la voie proposée pour l'administration et l'utilisation est à fournir.

d) Tout surdosage de la ou des formulations est à justifier.

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.

▼M2

À cet effet, cette description comprend au minimum:

— la mention des diverses étapes de la fabrication, y compris des contrôles des opérations et des critères d'acceptation correspondants, permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,

— en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,

— les études expérimentales de validation du procédé de fabrication, lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,

— pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou des procédés de stérilisation mis en œuvre,

— une composition détaillée.

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

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

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

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

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

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.

▼**M2**

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

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

d) Excipients nouveaux:

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

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

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

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

Des études cliniques sont fournies dans le module 5.

3.2.2.5. Contrôle du produit fini

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

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

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

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.

▼M2

3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini

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

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

3.2.2.8. Stabilité du produit fini

a) Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés, et les résultats des études sont à résumer;

b) Les résultats détaillés des études de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour dégager les données et la validation de ces procédures, sont à présenter suivant un format approprié; pour les vaccins, l'information sur la stabilité cumulative est à fournir selon les circonstances;

c) Le protocole de stabilité post autorisation et l'engagement de stabilité sont à fournir.

4. MODULE 4: RAPPORTS NON-CLINIQUES

4.1. **Format et présentation**

Le plan général du module 4 se présente comme suit:

— Table des matières

— Rapports d'études

  — *Pharmacologie*

    — Pharmacodynamie primaire

    — Pharmacodynamie secondaire

    — Pharmacologie de sécurité

    — Interactions pharmacodynamiques

  — *Pharmacocinétique*

    — Méthodes analytiques et rapports de validation

    — Absorption

    — Distribution

    — Métabolisme

    — Excrétion

    — Interactions pharmacocinétiques (non-cliniques)

    — Autres études pharmacocinétiques

  — *Toxicité*

    — Toxicité par administration simple

    — Toxicité par administration réitérée

    — Génotoxicité

      — In vitro

      — In vivo (y compris évaluations toxicocinétiques d'appui)

    — Carcinogénicité

      — Études à long terme

      — Études à court ou moyen terme

▼M2

— Autres études

— Toxicité dans la reproduction et le développement

— Fertilité et développement embryonnaire précoce

— Développement embryo-fœtal

— Développement prénatal et postnatal

— Études dans lesquelles la descendance (jeunes animaux) est traitée et/ou ultérieurement évaluée

— Tolérance locale

— *Autres études de toxicité*

— Antigénicité

— Immunotoxicité

— Études mécanistiques

— Dépendance

— Métabolites

— Impuretés

— Autres

— Références dans la littérature

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

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

(1) Les essais pharmacologiques et toxicologiques doivent mettre en évidence:

a) les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de l'état pathologique concerné;

b) les propriétés pharmacologiques au regard des conditions d'utilisation chez l'homme sous l'aspect de la posologie et de l'activité pharmacologique. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

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

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

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

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

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

▼**M2**

(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).

▼**M2**

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 réitérée

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

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

c) Génotoxicité

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

d) Carcinogénicité

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

1. Ces études sont réalisées pour tout médicament dont l'utilisation clinique prévue porte sur une période substantielle de la vie d'un patient, soit de façon continue soit de façon répétée par intermittence.

2. Ces études sont recommandées pour certains médicaments si leur potentiel carcinogène suscite des préoccupations, par exemple à propos d'un produit de la même classe ou de structure comparable ou à propos d'indices relevés dans des études de toxicité par administration réitérée.

▼M2

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 réitérée.

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

f) Tolérance locale

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

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

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

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

▼M2

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

▼M2

— 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.

▼**M2**

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

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

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

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

d) Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif:

— le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré, et les renseignements relatifs au médicament expérimental utilisé

— le ou les certificats d'audit, si disponibles

— la liste du ou des investigateurs, chaque investigateur indique ses nom, adresse, fonctions, titres et activités hospitalières et le site où l'essai a été réalisé et présente séparément l'information sur chaque patient avec le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai

— le rapport final signé par l'investigateur et pour les essais multicentriques par tous les investigateurs ou l'investigateur (principal) coordonnateur.

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

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

▼**M2**

f) Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai en indiquant:

1) le nombre de patients traités, avec répartition par sexe;

2) la sélection et la répartition par âge des groupes de patients faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs;

3) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;

4) lorsque des essais contrôlés sont réalisés dans les conditions précitées, si le groupe expérimental de contrôle:

— n'a été soumis à aucune thérapeutique

— a reçu un placebo

— a reçu un médicament dont l'effet est connu

— a reçu un traitement autre que médicamenteux

5) la fréquence des effets indésirables constatés;

6) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières, par exemple les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes ou en période d'activité génitale, où dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

7) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats au regard de ces paramètres;

8) une appréciation statistique des résultats lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.

g) En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur:

1) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage des patients par rapport au médicament;

2) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés de façon concomitante;

3) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais;

4) les décès qui se sont produits au cours de l'essai ou dans la période de suivi.

h) Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier la sécurité et l'efficacité de cette association.

i) Si des données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier. Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouvelles études précliniques toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisées et analysées en conséquence.

j) Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations réitérées, ainsi que sur la détermination de la posologie pour une administration prolongée.

5.2.1. *Rapports d'études biopharmaceutiques*

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

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

▼**M2**

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.

▼**M2**

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.

▼M2

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.

▼M2

c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier les raisons pour lesquelles on peut soutenir que la sécurité et/ou l'efficacité du produit est établie malgré l'absence de certaines études.

d) Les résumés détaillés non-cliniques et/ou cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché à été faite en dépit des différences existantes.

e) L'expérience post commerciale recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

2. MÉDICAMENTS ESSENTIELLEMENT SIMILAIRES

a) Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point a), point i) (produits essentiellement similaires) contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe pour autant que le demandeur a obtenu le consentement du titulaire de l'autorisation originelle de mise sur le marché de faire des références croisées au contenu de ses modules 4 et 5.

b) Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point a), point iii) (produits essentiellement similaires, à savoir produits génériques) contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe et les données démontrant la biodisponibilité et la bioéquivalence avec le médicament originel à condition que ce dernier ne soit pas un médicament biologique (voir à la partie II.4 Médicaments biologiques similaires).

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

— les motifs pour invoquer la similarité essentielle;

— un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage) dont l'utilisation est proposée dans le produit destiné à être mis sur le marché ainsi qu'une évaluation de ces impuretés;

— une évaluation des études de bioéquivalence ou une justification du fait que des études n'ont pas été réalisées au titre de la ligne directrice sur «L'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence»;

— une mise à jour de la littérature publiée concernant la substance et la demande présente. L'annotation, à cette fin, d'articles publiés dans des revues avec «comité de lecture par des pairs» peut être acceptée;

— chaque caractéristique invoquée dans le résumé des caractéristiques du produit qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe thérapeutique doit être discutée dans les résumés détaillés non-cliniques/cliniques et démontrée par la littérature publiée et/ou des études supplémentaires;

— s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer les preuves de l'équivalence des propriétés de sécurité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur lorsqu'il invoque la similarité essentielle.

3. DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES EXIGÉES DANS DES SITUATIONS SPÉCIFIQUES

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

▼M2

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

4. MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES SIMILAIRES

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

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

— L'information à fournir ne se limite pas aux modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité. Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres données non-cliniques et cliniques appropriées) sont déterminés au cas par cas.

— En raison de la diversité des médicaments biologiques, l'autorité compétente définit la nécessité d'études identifiées prévues dans les modules 4 et 5 en prenant en compte la caractéristique spécifique de chaque médicament pris séparément.

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

▼M2

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]).

([1]) JO L 313 du 13.12.2000, p. 22.

▼**M2**

— Chaque centre ou établissement de fractionnement/traitement du plasma humain prépare et met à jour l'ensemble des informations pertinentes détaillées visées dans le Dossier Permanent du Plasma.

— Le Dossier Permanent du Plasma est soumis à l'Agence ou à l'Autorité compétente par le demandeur d'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Lorsque le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est différent du titulaire du Dossier Permanent du Plasma, le Dossier Permanent du Plasma est mis à la disposition du demandeur ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin d'être soumis à l'autorité compétente. Dans tous les cas, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché assume la responsabilité du médicament.

— L'autorité compétente qui procède à l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché attend que l'Agence délivre le certificat avant de prendre une décision sur la demande.

— Tout dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contenant un composant dérivé du plasma humain fait référence au Dossier Permanent du Plasma correspondant au plasma utilisé comme matière de départ/première.

b) Contenu

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

(1) Origine du plasma

(i) Information sur les centres ou les établissement où la collecte de sang/plasma est effectuée, y compris leur inspection et leur agrément, ainsi que les données épidémiologiques portant sur les maladies infectieuses transmissibles par le sang.

(ii) Information sur les centres ou établissements où le contrôle des dons et des mélanges de plasma est effectué, y compris leur statut à l'égard de l'inspection et de l'agrément.

(iii) Critères de sélection/d'exclusion pour les donneurs de sang/plasma.

(iv) Système en place permettant d'assurer la traçabilité de chaque don depuis l'établissement de collecte de sang/plasma jusqu'aux produits finis et inversement.

(2) Qualité et sécurité du plasma

(i) Conformité avec les monographies de la Pharmacopée européenne.

(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.

▼**M2**

(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).

([1]) JO L 55 du 8.2.2003, p. 30.
([2]) JO L 214 du 24.8.1993, p. 1.

▼M2

— 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 vaccinants distincts. Il y a autant de substances actives que d'antigènes vaccinants présents dans un vaccin.

— Un vaccin combiné contient au moins deux antigènes vaccinants distincts, destinés à prévenir une ou plusieurs maladies infectieuses.

— Un vaccin monovalent est un vaccin qui contient un antigène vaccinant destiné à prévenir une seule maladie infectieuse.

b) Contenu

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

Substance active

1. Information générale, concernant notamment le respect de la ou des monographies pertinentes de la Pharmacopée européenne.

2. Information sur la fabrication de la substance active: cette rubrique doit couvrir le procédé de fabrication, l'information sur les matières de départ et premières, les mesures spécifiques sur les EST et les agents adventices, l'évaluation de sécurité et les installations et les équipements.

3. Caractérisation de la substance active

4. Contrôle de qualité de la substance active

5. Normes ou substances de référence

6. Système de fermeture du conditionnement de la substance active

7. Stabilité de la substance active.

▼M2

c) Évaluation et certification

— Pour les vaccins nouveaux, le demandeur soumet à l'autorité compétente un dossier de demande de mise sur le marché complet comprenant tous les Dossiers Permanents de l'Antigène Vaccinant correspondant à chaque antigène vaccinant composant le vaccin nouveau lorsqu'il n'existe pas déjà de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. L'Agence procède à une évaluation technique et scientifique de chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité à la législation européenne pour chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Ce certificat s'applique dans toute la Communauté.

— Les dispositions du premier tiret s'appliquent aussi à tout vaccin qui consiste en une association nouvelle d'antigènes vaccinants, indépendamment du fait qu'un ou plusieurs de ces antigènes vaccinants entrent ou non dans la composition de vaccins déjà autorisés dans la Communauté.

— Les changements dans le contenu d'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour un vaccin autorisé dans la Communauté font l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence conformément à la procédure établie dans le règlement (CE) 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 vaccinants qui n'ont pas été évalués par le biais d'une procédure communautaire, l'évaluation scientifique et technique du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant précité et de ses modifications ultérieures est alors réalisée par l'autorité compétente nationale qui a accordé l'autorisation de mise sur le marché.

— Dans un deuxième temps par rapport aux dispositions des premier, deuxième et troisième tirets, l'autorité compétente qui accordera ou a accordé l'autorisation de mise sur le marché prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant sur le(s) médicament(s) concerné(s).

2. RADIOPHARMACEUTIQUES ET PRÉCURSEURS

2.1. **Radiopharmaceutiques**

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

Module 3

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

▼M2

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.

▼**M2**

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

Module 3

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

Module 4

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

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

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

Module 5

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

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

3. MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES

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

Module 3

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

a) Terminologie

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

b) Contrôle des matières de départ

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

▼**M2**

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.

▼M2

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.

▼M2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) Médicaments à base de plantes

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

5. MÉDICAMENTS ORPHELINS

— Dans le cas d'un médicament orphelin au sens du règlement (CE) n° 141/2000 les dispositions générales de la partie II.6 (circonstances exceptionnelles) peuvent s'appliquer. Le demandeur justifie alors dans les résumés non-cliniques et cliniques les raisons pour lesquelles il n'est pas possible de fournir l'information complète et il fournit un justification du bilan risque/bénéfice pour le médicament orphelin concerné.

— 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.

▼M9

PARTIE IV

MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

1. INTRODUCTION

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché relatives aux médicaments de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point a), du règlement (CE) n° 1394/2007, doivent respecter les exigences de format (modules 1, 2, 3, 4 et 5), visées dans la partie I de la présente annexe.

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

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

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

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

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

2. DÉFINITIONS

Aux fins de la présente annexe, outre les définitions figurant au règlement (CE) n° 1394/2007 du Conseil, les définitions énoncées aux points 2.1. et 2.2 s'appliquent.

2.1. **Médicaments de thérapie génique**

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

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

▼M9

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

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

2.2. **Médicament de thérapie cellulaire somatique**

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

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

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

Pour les besoins du point a), les manipulations visées à l'annexe I du règlement CE n° 1394/2007, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles.

3. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 3

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

Il convient de fournir la description du système que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché entend établir et maintenir afin d'assurer la traçabilité de chaque produit, depuis ses matières de départ et matières premières, y compris toutes les substances en contact avec les tissus ou cellules qu'il peut contenir, depuis leur origine jusqu'à l'hôpital, l'institution ou le cabinet de médical où le médicament est utilisé, en passant par les étapes de fabrication, de conditionnement, de stockage, de transport et de distribution.

Le système de traçabilité doit être complémentaire et compatible avec les exigences établies dans la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil ([1]), en ce qui concerne les tissus et cellules humains autres que les cellules sanguines, et dans la directive 2002/98/CE, en ce qui concerne les cellules sanguines humaines.

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

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

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

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

([1]) JO L 102 du 7.4.2004, p. 48.

▼**M9**

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

3.2.1.2. Médicaments de thérapie génique contenant des cellules génétiquement modifiées

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

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

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

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

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

3.2.2. *Exigences spécifiques*

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

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

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

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

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

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

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

▼M9

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

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

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

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

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

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

3.3.2. *Exigences spécifiques*

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

3.3.2.1. Matières de départ

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

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

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

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

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

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

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

▼M9

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

3.3.2.2. Procédé de fabrication

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

b) Si les cellules sont cultivées directement sur ou dans une matrice, un support ou un dispositif, des données doivent être fournies sur la validation du procédé de culture des cellules en ce qui concerne la croissance des cellules, la fonction et l'intégrité de la combinaison.

3.3.2.3. Caractérisation et stratégie de contrôle

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

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

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

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

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

3.3.2.4. Excipients

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

3.3.2.5. Étude de développement

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

3.3.2.6. Matériels de référence

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

▼M9

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

3.4.1. *Médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs tels qu'ils sont visés à l'article 7 du règlement (CE) n° 1394/2007*

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

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

3.4.2. *Médicaments combinés de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) n° 1394/2007*

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

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

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

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

b) des éléments attestant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles visées à l'annexe I de la directive 93/42/CEE du Conseil ([1]), ou des éléments attestant la conformité du dispositif implantable actif aux exigences essentielles visées à l'annexe I de la directive 90/385/CEE du Conseil ([2]);

c) le cas échéant, des éléments attestant la conformité du dispositif médical ou du dispositif médical implantable aux exigences ESB/EST visées dans la directive 2003/32/CE de la Commission ([3]);

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

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

([1]) JO L 169 du 12.7.1993, p. 1.
([2]) JO L 189 du 20.7.1990, p. 17.
([3]) JO L 105 du 26.4.2003, p. 18.

▼M9

4. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 4

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

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

La logique justifiant le développement non clinique et les critères appliqués pour choisir les espèces et modèles pertinents (in vitro et in vivo) doivent être exposés et justifiés dans le résumé détaillé non clinique. Le ou les modèles animaux choisis peuvent englober des animaux immunocompromis, «knockout», humanisés ou transgéniques. L'usage de modèles homologues (cellules de souris analysées sur des souris) ou des modèles imitant des maladies doivent être envisagés, notamment dans la perspective d'études d'immunogénicité et d'immunotoxicité.

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

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

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

4.2.1. *Pharmacologie*

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

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

4.2.2. *Pharmacocinétique*

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

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

▼M9

4.2.3. *Toxicologie*

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

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

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

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

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

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

g) Études de toxicité additionnelles

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

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

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

4.3.1. *Pharmacologie*

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

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

▼M9

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

4.3.2. *Pharmacocinétique*

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

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

4.3.3. *Toxicologie*

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

b) La durée des observations peut être supérieure à celle des études de toxicité types et la durée de vie prévue du médicament, de même que son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique, doivent être pris en considération. Une justification de la durée doit être fournie.

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

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

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

5. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 5

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

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

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

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

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

▼M9

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

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

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

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

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

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

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

5.2.1. *Études pharmacocinétiques chez l'homme*

Les études pharmacocinétiques humaines doivent porter sur les aspects suivants:

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

b) études de biodistribution;

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

5.2.2. *Études pharmacodynamiques chez l'homme*

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

5.2.3. *Études de sécurité*

Les études de sécurité doivent porter sur les aspects suivants:

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

b) l'émergence de nouvelles souches;

c) le réarrangement de séquences génomiques existantes;

d) la prolifération néoplasique due à la mutagénèse insertionnelle.

5.3. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique**

5.3.1. *Médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies*

En ce qui concerne les médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies, le profil pharmacocinétique (en particulier la distribution, la durée et la quantité d'expression) de ces molécules doit être examiné, si possible.

▼M9

5.3.2. *Biodistribution, persistance et greffe à long terme des composants du médicament de thérapie cellulaire somatique*

La biodistribution, la persistance et la greffe à long terme de composantes du médicament de thérapie cellulaire somatique doivent être prises en compte durant le développement clinique.

5.3.3. *Études de sécurité*

Les études de sécurité doivent porter sur les aspects suivants:

a) la distribution et la greffe après administration;

b) la greffe ectopique;

c) la transformation oncogénique et le caractère constant par rapport à la lignée cellulaire/tissulaire.

5.4. **Exigences spécifiques concernant les produits de l'ingénierie tissulaire**

5.4.1 *Études pharmacocinétiques*

Lorsque les études pharmacocinétiques conventionnelles ne sont pas pertinentes pour des produits d'ingénierie tissulaire, la biodistribution, la persistance et la dégradation des composants du produit d'ingénierie tissulaire doivent être prises en compte durant le développement clinique.

5.4.2. *Études pharmacodynamiques*

Les études pharmacodynamiques doivent être conçues en fonction des spécificités des produits d'ingénierie tissulaire et adaptées à ces spécificités. Des éléments attestant la validité du concept et la cinétique du produit permettant d'obtenir la régénération, la réparation ou le remplacement souhaités doivent être fournis. Des marqueurs pharmacodynamiques adéquats, se rapportant aux fonctions et à la structure visées, doivent être pris en compte.

5.4.3. *Études de sécurité*

Le point 5.3.3 s'applique.

▼B

ANNEXE II

PARTIE A

Directives abrogées, avec leurs modifications successives (visées à l'article 128)

Directive 65/65/CEE du Conseil (JO 22 du 9.2.1965, p. 369/65)

Directive 66/454/CEE du Conseil (JO 144 du 5.8.1966, p. 2658/66)

Directive 75/319/CEE du Conseil (JO L 147 du 9.6.1975, p. 13)

Directive 83/570/CEE du Conseil (JO L 332 du 28.11.1983, p. 1)

Directive 87/21/CEE du Conseil (JO L 15 du 17.1.1987, p. 36)

Directive 89/341/CEE du Conseil (JO L 142 du 25.5.1989, p. 11)

Directive 92/27/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 8)

Directive 93/39/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22)

Directive 75/318/CEE du Conseil (JO L 147 du 9.6.1975, p. 1)

Directive 83/570/CEE du Conseil

Directive 87/19/CEE du Conseil (JO L 15 du 17.1.1987, p. 31)

Directive 89/341/CEE du Conseil

Directive 91/507/CEE de la Commission (JO L 270 du 26.9.1991, p. 32)

Directive 93/39/CEE du Conseil

Directive 1999/82/CE de la Commission (JO L 243 du 15.9.1999, p. 7)

Directive 1999/83/CE de la Commission (JO L 243 du 15.9.1999, p. 9)

Directive 75/319/CEE du Conseil

Directive 78/420/CEE du Conseil (JO L 123 du 11.5.1978, p. 26)

Directive 83/570/CEE du Conseil

Directive 89/341/CEE du Conseil

Directive 92/27/CEE du Conseil

Directive 93/39/CEE du Conseil

Directive 2000/38/CE de la Commission (JO L 139 du 10.6.2000, p. 28)

Directive 89/342/CEE du Conseil (JO L 142 du 25.5.1989, p. 14)

Directive 89/343/CEE du Conseil (JO L 142 du 25.5.1989, p. 16)

Directive 89/381/CEE du Conseil (JO L 181 du 28.6.1989, p. 44)

Directive 92/25/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 1)

Directive 92/26/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 5)

Directive 92/27/CEE du Conseil

Directive 92/28/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 13)

Directive 92/73/CEE du Conseil (JO L 297 du 13.10.1992, p. 8)

▼B

PARTIE B

Liste des délais de transposition en droit national (visés à l'article 128)

Directive	Date limite de transposition
Directive 65/65/CEE	31 décembre 1966
Directive 66/454/CEE	—
Directive 75/318/CEE	21 novembre 1976
Directive 75/319/CEE	21 novembre 1976
Directive 78/420/CEE	—
Directive 83/570/CEE	31 octobre 1985
Directive 87/19/CEE	1er juillet 1987
Directive 87/21/CEE	1er juillet 1987 1er janvier 1992 (1)
Directive 89/341/CEE	1er janvier 1992
Directive 89/342/CEE	1er janvier 1992
Directive 89/343/CEE	1er janvier 1992
Directive 89/381/CEE	1er janvier 1992
Directive 91/507/CEE	1er janvier 1992 (2) 1er janvier 1995 (3)
Directive 92/25/CEE	1er janvier 1993
Directive 92/26/CEE	1er janvier 1993
Directive 92/27/CEE	1er janvier 1993
Directive 92/28/CEE	1er janvier 1993
Directive 92/73/CEE	31 décembre 1993
Directive 93/39/CEE	1er janvier 1995 (4) 1er janvier 1998 (5)
Directive 1999/82/CE	1er janvier 2000
Directive 1999/83/CE	1er mars 2000
Directive 2000/38/CE	5 décembre 2001

(1) Date limite de transposition applicable à la Grèce, à l'Espagne et au Portugal.
(2) Excepté la section A, point 3.3, de la deuxième partie de l'annexe.
(3) Date limite de transposition applicable à la section A, point 3.3, de la deuxième partie de l'annexe.
(4) Excepté en ce qui concerne l'article 1er, point 6.
(5) Date limite de transposition applicable à l'article 1er, point 7.

▼B

ANNEXE III

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 1, points 1 à 3	art. 1, points 1 à 3										
art. 1, point 4			annexe	art. 1, par. 1 et 2							
art. 1, point 5											art. 1
art. 1, points 6 à 9					art. 1, par. 2						
art. 1, point 10						art. 1, par. 1					
art. 1, points 11 à 16			art. 29 *ter*, al. 1								
art. 1, points 17 et 18							art. 1, par. 2				
art. 1, point 19								art. 1, par. 2, 2e phrase			
art. 1, points 20 à 26									art. 1, par. 2		
art. 1, point 27			art. 8, al. 1								
art. 1, point 28			art. 10, par. 1								

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 2	art. 2, par. 1										
art. 3, points 1 et 2	art. 1, points 4 et 5 art. 2, par. 3, tiret 1										
art. 3, points 3 et 4	art. 2, par. 3, tirets 2 et 3										
art. 3, point 5					art. 1, par. 1						
art. 3, point 6						art. 1, par. 2					
art. 4, par. 1					art. 1, par. 3						
art. 4, par. 2						art. 1, par. 3					
art. 4, par. 3	art. 3, al. 2										
art. 4, par. 4	art. 6										
art. 5	art. 2, par. 4										
art. 6, par. 1	art. 3, al. 1										
art. 6, par. 2					art. 2, 1re phrase						

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 7					art. 2, 2e phrase						
art. 8, par. 1 et 2	art. 4, al. 1 et 2										
art. 8, par. 3, a) à e)	art. 4, al. 3, points 1 à 5	art. 1, al. 1									
art. 8, par. 3, f) à i)	art. 4, al. 3, points 6 à 8.1										
art. 8, par. 3, j) à l)	art. 4, al. 3, points 9 à 11										
art. 9					art. 3						
art. 10, par. 1	art. 4, al. 3, point 8.2										
art. 10, par. 2		art. 1, al. 2									
art. 11, points 1 à 5.3	art. 4 *bis*, points 1 à 5.3										
art. 11, point 5.4	art. 4 *bis*, point 5.4			art. 3							

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 11, points 5.5 à 6.4	art. 4 *bis*, points 5.5 à 6.4										
art. 11, point 6.5	art. 4 *bis*, point 6.6										
art. 11, point 7	art. 4 *bis*, point 6.5										
art. 11, points 8 à 9					art. 4						
art. 12, par. 1			art. 1								
art. 12, par. 2 et 3			art. 2								
art. 13											art. 6, par. 1 et 2
art. 14, par. 1 et 2											art. 7, par. 1 et 4
art. 14, par. 3											art. 4, 2e al.
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7 *bis*										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 21	art. 4 *ter*										
art. 22	art. 10, par. 2										
art. 23	art. 9 *bis*										
art. 24	art. 10, par. 1										
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28, par. 1			art. 9, par. 3								
art. 28, par. 2			art. 9, par. 1								
art. 28, par. 3			art. 9, par. 2								
art. 28, par. 4			art. 9, par. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14, par. 1								
art. 34			art. 14, par. 2 à 4								
art. 35			art. 15								

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 36			art. 15 *bis*								
art. 37			art. 15 *ter*								
art. 38			art. 15 *quater*								
art. 39			art. 14, par. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20, par. 1								
art. 44			art. 20, par. 2								
art. 45			art. 20, par. 3								
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19 *bis*								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51, par. 1 et 2			art. 22, par. 1								
art. 51, par. 3			art. 22, par. 2								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 54									art. 2, par. 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4, par. 1		
art. 57									art. 5, par. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7, par. 1 et 2		
art. 60									art. 5, par. 1, et art. 9		
art. 61									art. 10, par. 1 à 4		
art. 62									art. 2, par. 2, et art. 7, par. 3		
art. 63, par. 1									art. 4, par. 2		
art. 63, par. 2									art. 8		
art. 63, par. 3									art. 10, par. 5		

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 64									art. 11, par. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6, par. 1						
art. 68											art. 2, par. 2
art. 69											art. 7, par. 2 et 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5, par. 1			
art. 74								art. 5, par. 2			
art. 75								art. 6, par. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4, par. 1				
art. 79							art. 5				

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1, par. 3 et 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3, par. 1 à 6	
art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	
art. 97, par. 1 à 4										art. 12, par. 1 et 2	

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 97, par. 5										art. 12, par. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6, par. 3
art. 101			art. 29 *sexies*								
art. 102			art. 29 *bis*								
art. 103			art. 29 *quater*								
art. 104			art. 29 *quin-quies*								
art. 105			art. 29 *septies*								
art. 106, par. 1			art. 29 *octies*								
art. 106, par. 2			art. 29 *ter*, al. 2								
art. 107			art. 29 *nonies*								
art. 108			art. 29 *decies*								
art. 109						art. 3, points 1 à 3					
art. 110						art. 3, point 4					

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 111, par. 1			art. 26, al. 1 et 2								
art. 111, par. 2				art. 4, par. 1							
art. 111, par. 3			art. 26, al. 3								
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4, par. 2		art. 4, par. 2					
art. 114, par. 1				art. 4, par. 3							
art. 114, par. 2						art. 4, par. 3					
art. 115						art. 4, par. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4, al. 1
art. 120		art. 2 *bis*, al. 1									
art. 121		art. 2 *ter*	art. 37 *bis*								

▼B

Présente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4, par. 2		art. 11, par. 2	art. 12, par. 3	
art. 126, al. 1	art. 21										
art. 126, al. 2			art. 32								
art. 127			art. 28 *bis*								
art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
annexe I		annexe									
annexe II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
annexe III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Annexe 15

Ce texte constitue seulement un outil de documentation et n'a aucun effet juridique. Les institutions de l'Union déclinent toute responsabilité quant à son contenu. Les versions faisant foi des actes concernés, y compris leurs préambules, sont celles qui ont été publiées au Journal officiel de l'Union européenne et sont disponibles sur EUR-Lex. Ces textes officiels peuvent être consultés directement en cliquant sur les liens qui figurent dans ce document

►B ►M8 RÈGLEMENT (CE) Nº 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 31 mars 2004

établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments ◄

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(JO L 136 du 30.4.2004, p. 1)

Modifié par:

		Journal officiel		
		nº	page	date
►M1	Règlement (CE) nº 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006	L 378	1	27.12.2006
►M2	Règlement (CE) nº 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007	L 324	121	10.12.2007
►M3	Règlement (CE) nº 219/2009 du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2009	L 87	109	31.3.2009
►M4	Règlement (CE) nº 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009	L 152	11	16.6.2009
►M5	Règlement (UE) nº 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010	L 348	1	31.12.2010
►M6	Règlement (UE) nº 1027/2012 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012	L 316	38	14.11.2012
►M7	Règlement (UE) 2018/1718 du Parlement européen et du Conseil du 14 novembre 2018	L 291	3	16.11.2018
►M8	Règlement (UE) 2019/5 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018	L 4	24	7.1.2019

Rectifié par:

►C1	Rectificatif, JO L 201 du 27.7.2012, p. 138 (1235/2010)

▼B

▼M8

RÈGLEMENT (CE) Nº 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 31 mars 2004

établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments

▼B

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

TITRE I

DÉFINITIONS ET CHAMP D'APPLICATION

Article premier

▼M8

Le présent règlement a pour objet l'établissement de procédures de l'Union pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et l'institution d'une Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée «Agence») chargée des tâches relatives aux médicaments à usage humain et aux médicaments vétérinaires prévues dans le présent règlement et d'autres actes législatifs pertinents de l'Union.

▼B

Les dispositions du présent règlement n'affectent pas les compétences des autorités des États membres en matière de fixation des prix des médicaments et en ce qui concerne l'inclusion de ces derniers dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie ou des régimes de sécurité sociale sur la base de conditions sanitaires, économiques et sociales. Les États membres peuvent en particulier choisir, parmi les éléments figurant dans l'autorisation de mise sur le marché, les indications thérapeutiques et les tailles des emballages qui seront couvertes par leurs organismes de sécurité sociale.

Article 2

▼M8

Les définitions figurant à l'article 1er de la directive 2001/83/CE s'appliquent aux fins du présent règlement.

Par conséquent, dans le présent règlement, on entend par «médicament» et «médicament à usage humain» un médicament tel que défini à l'article 1er, point 2), de la directive 2001/83/CE.

En outre, les définitions suivantes s'appliquent aux fins du présent règlement:

1) «médicament vétérinaire»: un médicament tel que défini à l'article 4, point 1), du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil ([1]);

2) «antimicrobien»: un antimicrobien tel que défini à l'article 4, point 12), du règlement (UE) 2019/6.

([1]) Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (JO L 4 du 7.1.2019, p. 43).

▼B

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments visés par le présent règlement doit être établi dans ►M8 l'Union ◄. Il est responsable de la mise sur le marché de ces médicaments, qu'il agisse en personne ou par l'intermédiaire d'une ou de plusieurs personnes désignées à cet effet.

Article 3

1. Aucun médicament figurant à l'annexe ne peut être mis sur le marché dans ►M8 l'Union ◄ sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par ►M8 l'Union ◄ conformément au présent règlement.

▼M8

2. Tout médicament ne figurant pas à l'annexe I peut faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union conformément au présent règlement, si:

a) ce médicament contient une substance active qui, au 20 mai 2004, n'était pas autorisée dans l'Union; ou

b) le demandeur démontre que ce médicament constitue une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou que la délivrance d'une autorisation conformément au présent règlement présente, pour la santé des patients, un intérêt au niveau de l'Union.

▼B

3. ►M8 Un médicament générique d'un médicament de référence autorisé par l'Union peut être autorisé par les autorités compétentes des États membres, conformément à la directive 2001/83/CE, dans les conditions suivantes:

a) la demande d'autorisation est présentée conformément à l'article 10 de la directive 2001/83/CE; ◄

b) le résumé des caractéristiques du produit est conforme, sur tous les points pertinents, à celui du médicament autorisé par ►M8 l'Union ◄, sauf pour certaines parties du résumé des caractéristiques du produit renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui sont encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament générique a été mis sur le marché, et

c) le médicament générique est autorisé sous le même nom dans tous les États membres où la demande a été présentée. Aux fins de la présente disposition, toutes les versions linguistiques de la dénomination commune internationale (DCI) sont considérées comme étant le même nom.

▼M8

_____

▼B

Article 4

1. Aux fins de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 3, une demande est soumise à l'Agence.

2. ►M8 L'Union ◄ délivre et supervise les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain conformément au titre II.

▼M8

_____

▼B

TITRE II

AUTORISATION ET SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN

Chapitre 1

Soumission et examen des demandes — Autorisations

Article 5

1. Il est institué un comité des médicaments à usage humain. Ce comité relève de l'Agence.

2. Sans préjudice de l'article 56 et d'autres attributions que pourrait lui conférer le droit ►M8 de l'Union ◄, le comité des médicaments à usage humain est chargé de formuler l'avis de l'Agence sur toute question concernant la recevabilité des dossiers présentés en suivant la procédure centralisée, l'octroi, la modification, la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, conformément aux dispositions du présent titre, ainsi que la pharmacovigilance. ►M5 Pour s'acquitter des tâches qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, y compris l'approbation des systèmes de gestion des risques et la surveillance de leur efficacité prévues par le présent règlement, le comité des médicaments à usage humain s'appuie sur l'évaluation scientifique et les recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance visé à l'article 56, paragraphe 1, point a *bis)*. ◄

3. À la demande du directeur exécutif de l'Agence ou du représentant de la Commission, le comité des médicaments à usage humain formule également un avis sur toute question scientifique concernant l'évaluation des médicaments à usage humain. Le comité tient dûment compte de toutes les demandes d'avis formulées par les États membres. Le comité formule également un avis chaque fois qu'il existe un désaccord concernant l'évaluation d'un médicament dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle. L'avis du comité est mis à la disposition du public.

Article 6

1. Chaque demande d'autorisation d'un médicament à usage humain comporte spécifiquement et exhaustivement les renseignements et documents visés à l'article 8, paragraphe 3, aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* ou 11, et à l'annexe I de la directive 2001/83/CE. Les documents comportent une déclaration attestant que les essais cliniques effectués en dehors de l'Union européenne répondent aux exigences éthiques de la directive 2001/20/CE. Ces renseignements et documents tiennent compte du caractère unique et ►M8 de l'Union ◄ de l'autorisation demandée, et, sauf dans des cas exceptionnels relatifs à l'application du droit des marques, comportent l'utilisation d'un nom unique pour le médicament.

▼B

La demande est accompagnée de la redevance due à l'Agence pour l'examen de la demande.

2. Lorsqu'il s'agit d'un médicament à usage humain contenant des organismes génétiquement modifiés au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE ou consistant en de tels organismes, la demande est accompagnée des renseignements suivants:

a) une copie du consentement écrit des autorités compétentes à la dissémination volontaire des organismes génétiquement modifiés dans l'environnement, à des fins de recherche et de développement, comme prévu à la partie B de la directive 2001/18/CE ou à la partie B de la directive 90/220/CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement ([1]);

b) le dossier technique complet fournissant les informations exigées conformément aux annexes III et IV de la directive 2001/18/CE;

c) l'évaluation des risques pour l'environnement effectuée conformément aux principes de l'annexe II de la directive 2001/18/CE; et

d) les résultats de toute étude effectuée à des fins de recherche ou de développement.

Les articles 13 à 24 de la directive 2001/18/CE ne s'appliquent pas aux médicaments à usage humain contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes.

3. L'Agence veille à ce que l'avis du comité des médicaments à usage humain soit rendu dans un délai de deux cent dix jours suivant la réception d'une demande valide.

La durée de l'analyse des données scientifiques du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché ne peut pas être inférieure à quatre-vingts jours, sauf dans le cas où le rapporteur et le co-rapporteur déclarent avoir terminé leur évaluation avant la fin de ce délai.

Ledit comité peut solliciter une prolongation de la durée de l'analyse des données scientifiques du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, sur la base d'une demande dûment motivée.

Lorsqu'il s'agit d'un médicament à usage humain contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes, l'avis dudit comité respecte les exigences de sécurité pour l'environnement établies par la directive 2001/18/CE. Au cours de l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes, le rapporteur procède aux consultations nécessaires avec les structures établies par ►M8 l'Union ◄ ou les États membres conformément à la directive 2001/18/CE.

4. En consultation avec l'Agence, les États membres et les milieux intéressés, la Commission établit un guide détaillé concernant la forme sous laquelle les demandes d'autorisation doivent être présentées.

([1]) JO L 117 du 8.5.1990, p. 15. Directive abrogée par la directive 2001/18/CE (JO L 106 du 17.4.2001, p. 1), mais ayant encore certains effets juridiques.

▼B

Article 7

Aux fins de la préparation de son avis, le comité des médicaments à usage humain:

a) vérifie que les renseignements et les documents qui ont été soumis conformément à l'article 6 satisfont aux exigences de la directive 2001/83/CE et examine si les conditions auxquelles le présent règlement soumet la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché sont réunies;

b) peut demander qu'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou un laboratoire désigné à cette fin par un État membre teste le médicament à usage humain, ses matières premières et, le cas échéant, les produits intermédiaires ou d'autres constituants, afin de s'assurer que les méthodes de contrôle employées par le fabricant et décrites dans la demande sont satisfaisantes;

c) peut demander au demandeur de compléter dans un délai déterminé les renseignements qui accompagnent la demande. Lorsque ledit comité fait usage de cette faculté, le délai prévu à l'article 6, paragraphe 3, premier alinéa, est suspendu jusqu'à ce que les renseignements complémentaires demandés soient fournis. Ce délai est également suspendu pendant le temps accordé au demandeur pour préparer ses explications orales ou écrites.

Article 8

1. Sur demande écrite du comité des médicaments à usage humain, l'État membre transmet les informations établissant que le fabricant d'un médicament ou celui qui l'importe d'un pays tiers est apte à fabriquer le médicament concerné ou à procéder aux contrôles nécessaires, selon les renseignements et documents soumis conformément à l'article 6.

2. Lorsqu'il l'estime nécessaire pour compléter l'examen d'une demande, ledit comité peut exiger du demandeur qu'il se soumette à une inspection spécifique du site de fabrication du médicament concerné. Ces inspections peuvent être inopinées.

L'inspection est effectuée dans le délai prévu à l'article 6, paragraphe 3, premier alinéa, par des inspecteurs de l'État membre possédant les qualifications appropriées; ils peuvent être accompagnés d'un rapporteur ou d'un expert désigné par le comité.

Article 9

1. L'Agence informe immédiatement le demandeur si, de l'avis du comité des médicaments à usage humain:

a) la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation fixés par le présent règlement;

▼B

b) le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur doit être modifié;

c) l'étiquetage ou la notice du produit n'est pas conforme au titre V de la directive 2001/83/CE;

▼M8

d) l'autorisation doit être délivrée sous réserve des conditions prévues à l'article 14, paragraphe 8, et à l'article 14 -*bis*.

▼B

2. Dans les quinze jours suivant la réception de l'avis visé au paragraphe 1, le demandeur peut notifier par écrit à l'Agence son intention de demander un réexamen de l'avis. Dans ce cas, il transmet les motifs détaillés de la demande à l'Agence dans un délai de soixante jours à compter de la réception de l'avis.

Dans les soixante jours suivant la réception des motifs de la demande, ledit comité réexamine son avis dans les conditions fixées à l'article 62, paragraphe 1, quatrième alinéa. Les conclusions rendues sur la demande sont annexées à l'avis définitif.

3. L'Agence envoie l'avis définitif dudit comité, dans les quinze jours suivant son adoption, à la Commission, aux États membres et au demandeur. L'avis est accompagné d'un rapport décrivant l'évaluation du médicament par le comité et exposant les raisons qui motivent ses conclusions.

4. Dans le cas d'un avis favorable à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné, les documents suivants sont annexés à l'avis:

a) un projet de résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 11 de la directive 2001/83/CE;

▼M5

a *bis)* une recommandation relative à la fréquence de la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité;

▼B

b) le détail de toute condition ou restriction qui devrait être imposée à la délivrance ou à l'utilisation du médicament concerné, y compris les conditions dans lesquelles le médicament peut être fourni aux patients, conformément aux critères fixés par le titre VI de la directive 2001/83/CE;

c) le détail de toute condition ou restriction recommandée en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament;

▼M5

c *bis)* le détail de toute mesure recommandée destinée à assurer une utilisation sûre du médicament devant être inclus dans le système de gestion des risques;

▼M5

c *ter)* le cas échéant, le détail de toute obligation recommandée d'effectuer des études de sécurité postautorisation ou de respecter des obligations plus rigoureuses que celles énoncées au chapitre 3, en matière d'enregistrement ou de notification des effets indésirables suspectés;

c *quater)* le cas échéant, le détail de toute obligation recommandée d'effectuer des études d'efficacité postautorisation lorsque des questions se posent quant à certains aspects de l'efficacité du médicament et qui ne peuvent être résolues qu'après la mise sur le marché du médicament. L'obligation d'effectuer de telles études se base sur les actes délégués pris conformément à l'article 10 *ter* en tenant compte des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 *bis* de la directive 2001/83/CE;

▼B

d) le projet de texte de l'étiquetage et de la notice, proposé par le demandeur, dans la présentation requise par le titre V de la directive 2001/83/CE;

▼M5

e) le rapport d'évaluation concernant les résultats des tests pharmaceutiques et précliniques et des essais cliniques, ainsi que le système de gestion des risques et le système de pharmacovigilance pour le médicament concerné.

▼B

Article 10

▼M5

1. Dans les quinze jours suivant la réception de l'avis visé à l'article 5, paragraphe 2, la Commission prépare un projet de décision à prendre au sujet de la demande.

Lorsqu'un projet de décision envisage de délivrer une autorisation de mise sur le marché, il inclut les documents visés à l'article 9, paragraphe 4, points a) à d), ou y fait référence.

Lorsqu'un projet de décision envisage l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché soumise aux conditions visées à l'article 9, paragraphe 4, points c), c *bis)*, c *ter)* ou c *quater)*, il précise, le cas échéant, dans quels délais ces conditions doivent être remplies.

Dans les cas où le projet de décision diffère de l'avis de l'Agence, la Commission joint une annexe exposant en détail les raisons des divergences.

Le projet de décision est transmis aux États membres et au demandeur.

▼M8

2. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, une décision définitive dans les quinze jours qui suivent la réception de l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 87, paragraphe 2.

▼B

3. Le comité permanent des médicaments à usage humain visé à l'article 87, paragraphe 1, adapte son règlement intérieur de manière à tenir compte des tâches qui lui incombent en vertu du présent règlement.

Ces adaptations prévoient que:

a) ledit comité permanent émet son avis par écrit;

b) les États membres disposent d'un délai de vingt-deux jours pour communiquer à la Commission leurs observations écrites au sujet du projet de décision. Néanmoins, dans les cas où la prise de décision revêt un caractère d'urgence, un délai plus court peut être fixé par le président en fonction de l'urgence. Ce délai ne peut être inférieur à cinq jours, sauf circonstances exceptionnelles;

c) les États membres ont la faculté de demander par écrit que le projet de décision visé au paragraphe 1 soit examiné par ledit comité permanent réuni en séance plénière, cette demande étant dûment motivée.

4. Lorsque la Commission estime que les observations écrites présentées par un État membre soulèvent de nouvelles questions importantes d'ordre scientifique ou technique qui ne sont pas abordées dans l'avis rendu par l'Agence, le président suspend la procédure et la demande est renvoyée devant l'Agence pour examen complémentaire.

▼M8

5. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, les modalités d'application du paragraphe 4, qui précisent les délais et procédures applicables. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 87, paragraphe 2.

▼M5

6. L'Agence assure la diffusion des documents visés à l'article 9, paragraphe 4, points a) à d), ainsi que de tous délais fixés conformément au paragraphe 1, troisième alinéa, dudit article.

Article 10 bis

1. Après avoir délivré l'autorisation de mise sur le marché, l'Agence peut imposer à son titulaire l'obligation:

a) d'effectuer une étude de sécurité postautorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament autorisé. Lorsque le même souci de sécurité concerne plusieurs médicaments, l'Agence, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, incite les titulaires d'autorisations de mise sur le marché à effectuer une étude de sécurité postautorisation conjointe;

b) d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation lorsque la compréhension de la maladie ou les méthodologies cliniques indiquent que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. L'obligation de réaliser cette étude d'efficacité postautorisation est basée sur les actes délégués pris conformément à l'article 10 *ter*, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 *bis* de la directive 2001/83/CE.

L'imposition de pareille obligation est dûment justifiée, notifiée par écrit, et elle spécifie les objectifs et les délais pour la réalisation et la soumission de l'étude.

▼M5

2. L'Agence prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation visée au paragraphe 1, deuxième alinéa, dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

3. En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et de l'avis de l'Agence, la Commission retire ou confirme l'obligation. Si la Commission confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée de manière à y faire figurer ladite obligation comme condition de l'autorisation de mise sur le marché et le système de gestion des risques est adapté en conséquence.

Article 10 ter

▼M8

1. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 87 *ter* afin de compléter le présent règlement en déterminant les situations dans lesquelles des études d'efficacité post-autorisation peuvent être exigées en vertu de l'article 9, paragraphe 4, point c *quater*), et de l'article 10 *bis*, paragraphe 1, point b).

▼M5

2. Lorsqu'elle adopte ces actes délégués, la Commission statue conformément aux dispositions du présent règlement.

▼B

Article 11

Si un demandeur retire une demande d'autorisation de mise sur le marché soumise à l'Agence avant qu'un avis n'ait été rendu sur cette demande, il communique à l'Agence les raisons qu'il a d'agir ainsi. L'Agence rend ces informations accessibles au public et publie le rapport d'évaluation, dans la mesure où celui-ci est disponible, après en avoir supprimé toutes les informations présentant un caractère de confidentialité commerciale.

Article 12

1. L'autorisation de mise sur le marché est refusée si, après vérification des renseignements et documents soumis conformément à l'article 6, il apparaît que le demandeur n'a pas démontré de façon adéquate ou suffisante la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament à usage humain.

L'autorisation est également refusée si des renseignements ou documents fournis par le demandeur conformément à l'article 6 ne sont pas corrects ou si l'étiquetage ou la notice proposés par le demandeur ne sont pas conformes au titre V de la directive 2001/83/CE.

2. Le refus d'une autorisation de mise sur le marché par ►M8 l'Union ◄ constitue une interdiction de mettre le médicament concerné sur le marché dans toute ►M8 l'Union ◄.

▼B

3. Les informations concernant tous les refus et les raisons qui les ont motivés sont accessibles au public.

Article 13

1. ►M2 Sans préjudice de l'article 4, paragraphes 4 et 5, de la directive 2001/83/CE, une autorisation de mise sur le marché délivrée conformément au présent règlement est valable dans l'ensemble de ►M8 l'Union ◄. ◄ Elle confère, dans chaque État membre, les mêmes droits et les mêmes obligations qu'une autorisation de mise sur le marché délivrée par cet État membre conformément à l'article 6 de la directive 2001/83/CE.

Les médicaments à usage humain autorisés sont inscrits au ►M8 registre de l'Union ◄ des médicaments et il leur est attribué un numéro qui doit figurer sur l'emballage.

2. Les notifications des autorisations de mise sur le marché sont publiées au *Journal officiel de l'Union européenne*, avec notamment l'indication de la date d'autorisation et du numéro d'inscription au ►M8 registre de l'Union ◄, ainsi que la dénomination commune internationale (DCI) de la substance active du médicament, de sa forme pharmaceutique et du code ATC.

3. L'Agence publie immédiatement le rapport d'évaluation du médicament à usage humain établi par le comité des médicaments à usage humain, avec les motifs de son avis favorable à la délivrance de l'autorisation, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

Le rapport européen public d'évaluation (EPAR) contient un résumé qui doit être compréhensible par le public et qui comporte notamment une section relative aux conditions d'utilisation du médicament.

4. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché a été délivrée, son titulaire informe l'Agence des dates de commercialisation effective du médicament à usage humain dans les États membres, en tenant compte des différentes présentations autorisées.

▼M6

Si le médicament n'est plus mis sur le marché d'un État membre, que ce soit à titre temporaire ou permanent, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché le notifie à l'Agence. Sauf circonstances exceptionnelles, cette notification intervient deux mois au moins avant l'interruption de la mise sur le marché du médicament. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe l'Agence des raisons de son action, conformément à l'article 14 *ter*.

▼B

Sur demande de l'Agence, notamment dans le cadre de la pharmacovigilance, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lui fournit toutes les données relatives au volume des ventes du médicament au niveau ►M8 de l'Union ◄, ventilées par État membre, ainsi que toute donnée en sa possession relative au volume des prescriptions.

▼B

Article 14

▼M8

1. Sans préjudice des paragraphes 4 et 5 du présent article et de l'article 14-*bis*, l'autorisation de mise sur le marché est valable pendant cinq ans.

▼B

2. L'autorisation de mise sur le marché peut être renouvelée au terme des cinq ans, sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par l'autorité compétente.

▼M5

À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit à l'Agence une version consolidée du dossier en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, y compris l'évaluation des données figurant dans les notifications d'effets indésirables suspectés et les rapports périodiques actualisés de sécurité transmis conformément au chapitre 3, ainsi que l'information concernant toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, et ce, au moins neuf mois avant l'échéance visée au paragraphe 1.

3. Une fois renouvelée, l'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée, sauf si la Commission décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, y compris à une exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament concerné, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal conformément au paragraphe 2.

▼B

4. Toute autorisation qui, dans les trois années qui suivent sa délivrance, n'est pas suivie d'une mise sur le marché ►M8 de l'Union ◄ effective du médicament à usage humain autorisé devient caduque.

5. Lorsqu'un médicament autorisé, précédemment mis sur le marché, n'est plus effectivement sur le marché dans ►M8 l'Union ◄ pendant trois années consécutives, l'autorisation délivrée pour ce médicament devient caduque.

6. La Commission peut, dans des circonstances exceptionnelles et pour des raisons de santé publique, accorder des dérogations aux paragraphes 4 et 5. Ces dérogations doivent être dûment justifiées.

▼M8

_____

▼M5

8. Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, l'autorisation de mise sur le marché peut être octroyée sous certaines conditions, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification aux autorités compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre. L'autorisation de mise sur le marché ne peut être octroyée que si le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité du médicament dans des conditions normales d'utilisation, pour des raisons objectives et vérifiables et doit reposer sur l'un des motifs énoncés à l'annexe I de la directive 2001/83/CE. Le maintien de l'autorisation de mise sur le marché est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.

▼B

9. Si la demande concerne la mise sur le marché de médicaments à usage humain présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique, le demandeur peut solliciter une procédure d'évaluation accélérée. Cette requête est dûment motivée.

Si le comité des médicaments à usage humain fait droit à cette requête, le délai prévu à l'article 6, paragraphe 3, premier alinéa, est ramené à cent cinquante jours.

10. Lors de l'adoption de son avis, le comité des médicaments à usage humain inclut une proposition concernant les critères de prescription ou d'utilisation des médicaments à usage humain conformément à l'article 70, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.

11. Les médicaments à usage humain autorisés conformément aux dispositions du présent règlement bénéficient, sans préjudice du droit concernant la protection de la propriété industrielle et commerciale, d'une période de protection des données d'une durée de huit ans et d'une période de protection de la mise sur le marché d'une durée de dix ans portée à onze ans au maximum si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un bénéfice clinique important par rapport aux thérapies existantes.

▼M8

Article 14 -bis

1. Dans les cas dûment justifiés, afin de répondre à des besoins médicaux non satisfaits de patients, une autorisation de mise sur le marché peut, pour les médicaments destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies invalidantes graves ou mettant la vie en danger, être délivrée avant que les données cliniques exhaustives ne soient communiquées, à condition que le bénéfice que représente la disponibilité immédiate du médicament sur le marché l'emporte sur les risques inhérents au fait que des données supplémentaires restent à apporter. Dans les situations d'urgence, une autorisation de mise sur le marché de tels médicaments peut être délivrée même en l'absence de communication de données précliniques ou pharmaceutiques exhaustives.

2. Aux fins du présent article, on entend par «besoins médicaux non satisfaits» une affection pour laquelle il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisée dans l'Union ou, même si une telle méthode existe, pour laquelle le médicament concerné apportera un avantage thérapeutique majeur aux malades.

3. Une autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée au titre du présent article que si le rapport bénéfice/risque du médicament est favorable et que le demandeur est susceptible de pouvoir fournir des données exhaustives.

▼**M8**

4. Les autorisations de mise sur le marché délivrées au titre du présent article sont soumises à des obligations spécifiques. Ces obligations spécifiques et, le cas échant, les délais dans lesquels elles doivent être remplies, sont précisés dans les conditions de l'autorisation de mise sur le marché. Ces obligations spécifiques sont réévaluées annuellement par l'Agence.

5. Parmi les obligations spécifiques visées au paragraphe 4, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché délivrée au titre du présent article est tenu d'achever les études en cours ou d'en mener de nouvelles afin de confirmer que le rapport bénéfice/risque est favorable.

6. Le résumé des caractéristiques du produit et la notice mentionnent clairement que l'autorisation de mise sur le marché du médicament a été délivrée sous réserve d'obligations spécifiques telles que visées au paragraphe 4.

7. Par dérogation à l'article 14, paragraphe 1, une autorisation de mise sur le marché délivrée au titre du présent article est valable pendant un an et est renouvelable.

8. Lorsque les obligations spécifiques visées au paragraphe 4 du présent article sont remplies, la Commission peut, à la suite d'une demande présentée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et après avoir reçu un avis favorable de l'Agence, délivrer une autorisation de mise sur le marché valable pendant cinq ans et renouvelable conformément à l'article 14, paragraphes 2 et 3.

9. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 87 *ter* afin de compléter le présent règlement en indiquant:

a) les catégories de médicaments auxquelles le paragraphe 1 du présent article s'applique; et

b) les procédures et exigences relatives à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché en vertu du présent article et à son renouvellement.

▼**M5**

Article 14 bis

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché inclut dans son système de gestion des risques toute condition visée à l'article 9, paragraphe 4, points c), c *bis)*, c *ter)* et c *quater)*, ou à l'article 10 *bis* ou à l'article 14, paragraphes 7 et 8.

▼**M6**

Article 14 ter

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché notifie immédiatement à l'Agence toute action qu'il a engagée pour suspendre la mise sur le marché d'un médicament, retirer un médicament du marché, solliciter le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou ne pas en demander le renouvellement, en indiquant les raisons de cette action. Il indique en particulier si cette action est fondée sur l'un des motifs exposés à l'article 116 ou à l'article 117, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.

▼M6

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché procède également à la notification au titre du paragraphe 1 du présent article si l'action est engagée dans un pays tiers et si cette action est fondée sur l'un quelconque des motifs exposés à l'article 116 ou à l'article 117, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.

3. Dans les cas visés aux paragraphes 1 et 2, l'Agence transmet sans délai l'information aux autorités compétentes des États membres.

▼B

Article 15

L'octroi de l'autorisation n'affecte pas la responsabilité civile ou pénale du fabricant ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché régie par le droit national en vigueur dans les États membres.

Chapitre 2

Surveillance et sanctions

▼M5
▼C1

Article 16

1. Après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché conformément au présent règlement, son titulaire tient compte, en ce qui concerne les méthodes de fabrication et de contrôle visées à l'article 8, paragraphe 3, points d) et h), de la directive 2001/83/CE, des progrès scientifiques et techniques réalisés et apporte tous les changements nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques communément acceptées. Il fait approuver les modifications correspondantes conformément au présent règlement.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique immédiatement à l'Agence, à la Commission et aux États membres toute information nouvelle qui pourrait entraîner la modification des renseignements ou des documents visés à l'article 8, paragraphe 3, aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 11 ou à l'article 32, paragraphe 5, de l'annexe I de la directive 2001/83/CE ou à l'article 9, paragraphe 4, du présent règlement.

En particulier, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique immédiatement à l'Agence et à la Commission toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament concerné. Les informations en question comprennent les résultats tant positifs que négatifs des essais cliniques ou d'autres études pour toutes les indications et populations, qu'elles figurent ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que des données concernant toute utilisation du médicament d'une manière non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations sur le médicament soient mises à jour d'après les connaissances scientifiques actuelles, y compris les conclusions d'évaluations et les recommandations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments, institué en vertu de l'article 26.

▼C1

3 *bis*. Afin que le rapport bénéfice/risque puisse être évalué en permanence, l'Agence peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de lui transmettre des données démontrant que le rapport bénéfice/risque demeure favorable. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché apporte une réponse complète et rapide à de telles demandes.

L'Agence peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de fournir une copie de son dossier permanent du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet ladite copie dans un délai maximal de sept jours suivant la réception de la demande.

▼M8

_____

Article 16 bis

1. Les modifications sont classées en différentes catégories selon le niveau de risque pour la santé publique et selon les incidences potentielles sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné. Ces catégories vont des modifications apportées aux termes de l'autorisation de mise sur le marché qui sont susceptibles d'avoir des conséquences majeures sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, aux modifications qui n'ont pas ou peu d'incidences sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament.

2. Les procédures d'examen des demandes de modifications sont proportionnées aux risques et aux incidences que les modifications supposent. Ces procédures vont des procédures autorisant l'introduction des modifications uniquement après approbation sur la base d'une évaluation scientifique complète, aux procédures autorisant l'introduction immédiate des modifications suivie d'une notification adressée à l'Agence par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

3. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 87 *ter* afin de compléter le présent règlement:

a) en indiquant les différentes catégories de modifications; et

b) en établissant les procédures d'examen des demandes de modification des termes d'autorisations de mise sur le marché.

Article 16 ter

Une autorisation de mise sur le marché peut être transférée à un nouveau titulaire. Un tel transfert n'est pas considéré comme une modification. Le transfert est soumis à l'approbation préalable de la Commission, après dépôt d'une demande de transfert auprès de l'Agence.

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 87 *ter* afin de compléter le présent règlement en établissant des procédures d'examen des demandes de transfert d'autorisation de mise sur le marché déposées auprès de l'Agence.

▼B

Article 17

Le demandeur ou le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché est responsable de l'exactitude des documents et des données qu'il fournit.

Article 18

▼M5

1. Dans le cas de médicaments fabriqués dans l'Union, les autorités chargées de la surveillance de la fabrication sont les autorités compétentes de l'État membre ou des États membres qui ont délivré l'autorisation de fabrication visée à l'article 40, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE pour le médicament concerné.

▼B

2. ►M5 Dans le cas de médicaments importés de pays tiers, les autorités chargées de la surveillance des importations sont les autorités compétentes de l'État membre ou des États membres qui ont délivré à l'importateur l'autorisation visée à l'article 40, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, à moins que des accords appropriés aient été passés entre l'Union et le pays exportateur pour que ces contrôles soient effectués dans le pays d'exportation et que le fabricant applique des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit l'Union. ◄

Un État membre peut demander l'assistance d'un autre État membre ou de l'Agence.

▼M5

3. Les autorités exerçant le contrôle de pharmacovigilance sont les autorités compétentes de l'État membre où se trouve le dossier permanent du système de pharmacovigilance.

▼B

Article 19

▼M5

1. Les autorités chargées de la surveillance de la fabrication et des importations ont la responsabilité de vérifier, pour le compte de l'Union, que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou le fabricant ou l'importateur établi sur le territoire de l'Union satisfait aux exigences en matière de fabrication et d'importation, fixées aux titres IV et XI de la directive 2001/83/CE.

Les autorités chargées du contrôle de pharmacovigilance ont la responsabilité de vérifier, pour le compte de l'Union, que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament satisfait aux exigences en matière de pharmacovigilance, fixées aux titres IX et XI de la directive 2001/83/CE. Elles peuvent, si elles l'estiment nécessaire, effectuer des inspections de pharmacovigilance préalablement à l'autorisation de mise sur le marché pour vérifier l'exactitude et la bonne mise en œuvre du système de pharmacovigilance tel que présenté par le demandeur à l'appui de sa demande.

▼B

2. Lorsque, conformément à l'article 122 de la directive 2001/83/CE, la Commission est informée de divergences d'opinion importantes entre États membres sur la question de savoir si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain ou un fabricant ou un importateur établi sur le territoire de ►M8 l'Union ◄ satisfait ou non

▼B

aux exigences visées au paragraphe 1, la Commission peut, après consultation des États membres concernés, demander qu'un inspecteur de l'autorité de surveillance procède à une nouvelle inspection auprès du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, du fabricant ou de l'importateur; cet inspecteur est accompagné par deux inspecteurs d'États membres qui ne sont pas parties au différend ou par deux experts désignés par le comité des médicaments à usage humain.

3. Sous réserve des accords qui ont pu être conclus entre ►M8 l'Union ◄ et des pays tiers conformément à l'article 18, paragraphe 2, la Commission peut, sur demande motivée d'un État membre ou dudit comité ou de sa propre initiative, demander qu'un fabricant établi dans un pays tiers se soumette à une inspection.

▼M5

L'inspection est effectuée par des inspecteurs des États membres possédant les qualifications appropriées. Ceux-ci peuvent être accompagnés d'un rapporteur ou d'un expert désigné par le comité visé au paragraphe 2. Le rapport des inspecteurs est communiqué par voie électronique à la Commission, aux États membres et à l'Agence.

▼B

Article 20

1. Lorsque les autorités chargées de la surveillance ou les autorités compétentes de tout autre État membre sont d'avis que le fabricant ou l'importateur établi sur le territoire de ►M8 l'Union ◄ ne remplit plus les obligations qui lui incombent en vertu du titre IV de la directive 2001/83/CE, elles en informent aussitôt le comité des médicaments à usage humain et la Commission, en exposant leurs raisons de façon détaillée et en indiquant les mesures qu'elles proposent.

Il en va de même lorsqu'un État membre ou la Commission considère que l'une des mesures prévues aux titres IX et XI de la directive 2001/83/CE devrait être appliquée à l'égard du médicament concerné ou lorsque ledit comité a émis un avis dans ce sens conformément à l'article 5 du présent règlement.

2. La Commission demande l'avis de l'Agence dans un délai qu'elle fixe en fonction de l'urgence de la question, afin que soient examinées les raisons invoquées. Dans toute la mesure du possible, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain est invité à présenter des explications orales ou écrites.

▼M8

3. La Commission peut, après avoir dûment consulté l'Agence, prendre des mesures temporaires à n'importe quel stade de la procédure établie par le présent article. Ces mesures temporaires sont appliquées immédiatement.

La Commission adopte sans retard injustifié, par voie d'actes d'exécution, une décision définitive concernant les mesures à prendre à l'égard du médicament concerné. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 87, paragraphe 2, du présent règlement.

La Commission peut également, en vertu de l'article 127 *bis* de la directive 2001/83/CE, adopter une décision destinée aux États membres.

▼B

4. Lorsqu'une action d'urgence est indispensable pour protéger la santé humaine ou l'environnement, un État membre peut, de sa propre initiative ou à la demande de la Commission, suspendre l'utilisation sur son territoire d'un médicament à usage humain autorisé conformément au présent règlement.

Lorsqu'il agit de sa propre initiative, l'État membre informe la Commission et l'Agence des raisons de son action, au plus tard le jour ouvrable qui suit la suspension. L'Agence informe sans délai les autres États membres. La Commission ouvre immédiatement la procédure prévue aux paragraphes 2 et 3.

5. Dans ce cas, l'État membre veille à ce que les professionnels de santé soient rapidement informés de son action et de ses raisons d'agir. Les réseaux constitués par les associations professionnelles peuvent être utilisés à cet effet. Les États membres informent la Commission et l'Agence des mesures prises à cette fin.

▼M8

6. Les mesures suspensives visées au paragraphe 4 peuvent être maintenues jusqu'à ce qu'une décision définitive ait été adoptée conformément au paragraphe 3.

▼B

7. L'Agence informe toute personne concernée qui le demande de la décision finale et rend la décision accessible au public immédiatement après que celle-ci a été prise.

▼M6

8. Lorsque la procédure est engagée sur la base de l'évaluation des données relatives à la pharmacovigilance, l'avis de l'Agence, conformément au paragraphe 2 du présent article, est adopté par le comité des médicaments à usage humain, sur la base d'une recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, et l'article 107 *undecies*, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE s'applique.

▼M5

9. Par dérogation aux paragraphes 1 à 7 du présent article, lorsqu'une procédure prévue par les articles 31 ou 107 *decies* à 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE concerne une série de médicaments ou une classe thérapeutique, les médicaments autorisés conformément au présent règlement et qui appartiennent à cette série ou à cette classe sont uniquement inclus dans la procédure de l'article 31 ou des articles 107 *decies* à 107 *duodecies* de ladite directive.

▼M8

Article 20 bis

Quand l'Agence conclut que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en vertu de l'article 14 -*bis* ne respecte pas les obligations prévues dans l'autorisation de mise sur le marché, elle en informe la Commission. La Commission adopte une décision modifiant, suspendant ou retirant ladite autorisation de mise sur le marché conformément à la procédure établie à l'article 10.

▼**M5**

Chapitre 3

Pharmacovigilance

Article 21

1. Les obligations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché énoncées à l'article 104 de la directive 2001/83/CE s'appliquent aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain autorisés conformément au présent règlement.

Sans préjudice des paragraphes 2, 3 et 4 du présent article et par dérogation aux dispositions de l'article 104, paragraphe 3, point c) de la directive 2001/83/CE, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 2 juillet 2012 ne sont pas tenus de mettre en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament.

2. L'Agence peut imposer au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché l'obligation de mettre en œuvre un système de gestion des risques conformément à l'article 104, paragraphe 3, point c), de la directive 2001/83/CE, si elle redoute que les risques en cause modifient le rapport bénéfice/risque d'un médicament autorisé. Dans ce contexte, l'Agence oblige également le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à lui communiquer une description détaillée du système de gestion des risques qu'il compte mettre en place pour le médicament concerné.

L'imposition de telles obligations est dûment justifiée, notifiée par écrit, et elle spécifie les délais fixés pour la soumission de la description détaillée du système de gestion des risques.

3. L'Agence prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

4. En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et de l'avis de l'Agence, la Commission retire ou confirme l'obligation. Si la Commission confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée de manière à y faire figurer les mesures à prendre dans le cadre du système de gestion des risques en tant que conditions de l'autorisation de mise sur le marché, conformément aux dispositions de l'article 9, paragraphe 4, point *c bis)*.

Article 22

Les obligations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché, énoncées à l'article 106 *bis*, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, et les obligations des États membres, de l'Agence et de la Commission, énoncées aux paragraphes 2, 3 et 4 dudit article, s'appliquent aux avis de sécurité visés à l'article 57, paragraphe 1, point e), du présent règlement concernant les médicaments à usage humain autorisés conformément au présent règlement.

▼**M6**

Article 23

1. L'Agence, en collaboration avec les États membres, établit, tient à jour et rend publique une liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Cette liste mentionne le nom et les substances actives:

a) des médicaments autorisés dans l'Union qui contiennent une nouvelle substance active qui, au 1er janvier 2011, n'était contenue dans aucun médicament autorisé dans l'Union;

b) de tout médicament biologique non couvert par le point a) qui était autorisé après le 1er janvier 2011;

c) des médicaments autorisés conformément au présent règlement et soumis aux conditions visées à l'article 9, paragraphe 4, point c *ter*), à l'article 10 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa, point a), ou à l'article 14, paragraphe 7 ou 8;

d) des médicaments autorisés conformément à la directive 2001/83/CE, soumis aux conditions visées à l'article 21 *bis*, premier alinéa, points b) et c), à l'article 22 ou à l'article 22 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa, point a), de ladite directive.

1 *bis*. Sur demande de la Commission et après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, les médicaments qui sont autorisés conformément au présent règlement et soumis aux conditions visées à l'article 9, paragraphe 4, points c), c *bis*) ou c *quater*), à l'article 10 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa, point b), ou à l'article 21, paragraphe 2, peuvent aussi être repris dans la liste visée au paragraphe 1 du présent article.

À la demande d'une autorité nationale compétente et après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, les médicaments qui sont autorisés conformément à la directive 2001/83/CE et soumis aux conditions visées à l'article 21 *bis*, premier alinéa, points a), d), e) ou f), à l'article 22 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa, point b), ou à l'article 104 *bis*, paragraphe 2, de ladite directive, peuvent aussi être repris dans la liste visée au paragraphe 1 du présent article.

2. La liste visée au paragraphe 1 comporte un lien électronique vers les informations sur le produit et vers le résumé du plan de gestion des risques.

3. Dans les cas visés au paragraphe 1, points a) et b) du présent article, l'Agence supprime un médicament de la liste cinq ans après la date de référence pour l'Union visée à l'article 107 *quater*, paragraphe 5, de la directive 2001/83/CE.

Dans les cas visés au paragraphe 1, points c) et d), et au paragraphe 1 *bis* du présent article, l'Agence supprime un médicament de la liste une fois les conditions remplies.

4. En ce qui concerne les médicaments figurant sur la liste visée au paragraphe 1, le résumé des caractéristiques du produit et la notice comportent la mention suivante: «Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire». Cette mention est précédée d'un symbole noir, qui est choisi par la Commission au plus tard le 2 juillet 2013 sur recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, et elle est suivie d'une phrase explicative standard appropriée.

▼**M6**

4 *bis*. Le 5 juin 2018 au plus tard, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'utilisation de la liste visée au paragraphe 1, sur la base des expériences et des données fournies par les États membres et l'Agence.

Le cas échéant, sur la base de ce rapport, et après consultation des États membres et des autres parties intéressées, la Commission présente une proposition visant à adapter les dispositions relatives à la liste visée au paragraphe 1.

▼**M5**

Article 24

1. L'Agence met en place et gère, en collaboration avec les États membres et la Commission, une base de données et un réseau de traitement de données (ci-après dénommés «base de données Eudravigilance») en vue de rassembler des informations sur la pharmacovigilance des médicaments autorisés dans l'Union et de permettre aux autorités compétentes d'y avoir accès simultanément et de les partager.

La base de données Eudravigilance contient des informations sur les effets indésirables suspectés survenant chez l'homme en cas d'utilisation du médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, ainsi que lors de toute utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, et sur ceux constatés lors d'études postautorisation portant sur le médicament en question ou liés à une exposition professionnelle.

2. L'Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission, définit les spécifications fonctionnelles de la base de données Eudravigilance et établit le calendrier de leur mise en œuvre.

L'Agence élabore un rapport annuel sur la base de données Eudravigilance et le transmet au Parlement européen, au Conseil et à la Commission. Le premier rapport annuel est établi pour le 2 janvier 2013.

Le conseil d'administration de l'Agence, sur la base d'un rapport d'audit indépendant qui tient compte des recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, confirme et annonce quand la base de données Eudravigilance est pleinement opérationnelle et quand le système remplit les spécifications fonctionnelles établies conformément au premier alinéa.

Toute modification importante de la base de données Eudravigilance et de ses spécifications fonctionnelles tient compte des recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

La base de données Eudravigilance est pleinement accessible aux autorités compétentes des États membres, ainsi qu'à l'Agence et à la Commission. Elle est également accessible aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans la mesure nécessaire pour leur permettre de s'acquitter de leurs obligations en matière de pharmacovigilance.

▼**M5**

L'Agence veille à ce que les professionnels de la santé et le public disposent de niveaux d'accès appropriés à la base de données Eudravigilance, tout en garantissant la protection des données à caractère personnel. L'Agence collabore avec toutes les parties prenantes, y compris les instituts de recherche, les professionnels de la santé et les associations de patients et de consommateurs, en vue de définir le «niveau d'accès approprié» à la base de données Eudravigilance pour les professionnels de la santé et le public.

Les données contenues dans la base de données Eudravigilance sont accessibles au public sous un format agrégé, avec des indications quant à la façon de les interpréter.

3. Il appartient à l'Agence, en collaboration soit avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit avec l'État membre qui a transmis à la base de données Eudravigilance une notification individuelle d'effets indésirables suspectés, de mettre en œuvre des procédures qui garantissent la qualité et l'intégrité des informations rassemblées dans la base de données Eudravigilance.

4. Les notifications individuelles d'effets indésirables suspectés et les rapports de suivi communiqués à la base de données Eudravigilance par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont transmis par voie électronique, dès réception, à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel les effets se sont produits.

Article 25

L'Agence élabore, en collaboration avec les États membres, des formulaires standards structurés mis en ligne pour la notification d'effets indésirables suspectés par les professionnels de la santé et par les patients, conformément aux dispositions visées à l'article 107 *bis* de la directive 2001/83/CE.

Article 25 bis

L'Agence, en collaboration avec les autorités nationales compétentes et la Commission, met en place et gère un répertoire des rapports périodiques actualisés de sécurité (ci-après dénommé «répertoire») et des rapports d'évaluation correspondants afin qu'ils soient pleinement et en permanence accessibles à la Commission, aux autorités nationales compétentes, au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, au comité des médicaments à usage humain et au groupe de coordination visé à l'article 27 de la directive 2001/83/CE (ci-après dénommé «groupe de coordination»).

L'Agence, en collaboration avec les autorités nationales compétentes et la Commission, et après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, définit les spécifications fonctionnelles du répertoire.

Le conseil d'administration de l'Agence, sur la base d'un rapport d'audit indépendant qui tient compte des recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, confirme et annonce quand le répertoire est pleinement opérationnel et quand il remplit les spécifications fonctionnelles établies conformément au deuxième alinéa.

▼**M5**

Toute modification importante du répertoire et de ses spécifications fonctionnelles tient toujours compte des recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

Article 26

1. L'Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission, met en place et gère un portail web européen sur les médicaments pour la diffusion d'informations sur les médicaments autorisés dans l'Union. Au moyen de ce portail, l'Agence rend publiques, à tout le moins, les informations suivantes:

a) les noms des membres des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, points a) et a *bis)*, du présent règlement et ceux des membres du groupe de coordination, ainsi que leurs qualifications professionnelles et les déclarations visées à l'article 63, paragraphe 2, du présent règlement;

b) les ordres du jour et les procès-verbaux de chaque réunion des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, points a) et a *bis)*, du présent règlement et du groupe de coordination en ce qui concerne les activités de pharmacovigilance;

c) un résumé des plans de gestion des risques relatifs à des médicaments autorisés en vertu du présent règlement;

d) la liste des médicaments visée à l'article 23 du présent règlement;

e) une liste des lieux, dans l'Union, où sont tenus les dossiers permanents du système de pharmacovigilance, ainsi que les coordonnées des personnes à contacter pour obtenir des informations en matière de pharmacovigilance, pour tous les médicaments autorisés dans l'Union;

f) des informations sur la façon de notifier aux autorités nationales compétentes tout effet indésirable suspecté de médicaments, ainsi que les formulaires standard structurés visés à l'article 25 pour la notification en ligne par les patients et les professionnels de la santé, y compris des liens vers les sites web nationaux;

g) les dates de référence pour l'Union et la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, établis conformément à l'article 107 *quater* de la directive 2001/83/CE;

h) les protocoles et les résumés accessibles au public des résultats des études de sécurité postautorisation visées aux articles 107 *quindecies* et 107 *septdecies* de la directive 2001/83/CE;

i) le lancement de la procédure prévue aux articles 107 *decies* à 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE, les substances actives ou les médicaments concernés et le problème traité, toutes les auditions publiques tenues en vertu de cette procédure et tous les renseignements sur la façon de communiquer des informations et de participer à des auditions publiques;

▼**M5**

j) les conclusions d'évaluations, les recommandations, les avis, les approbations et les décisions adoptés par les comités visés à l'article 56, paragraphe 1, points a) et a *bis)*, du présent règlement et par le groupe de coordination, les autorités nationales compétentes et la Commission dans le cadre des procédures prévues par les articles 28, 28 *bis* et 28 *ter* du présent règlement et par le titre IX, chapitre 3, sections 2 et 3 et chapitre 4 de la directive 2001/83/CE.

2. Avant le lancement de ce portail et lors des réexamens ultérieurs, l'Agence consulte les parties concernées, dont des associations de patients et de consommateurs, des professionnels de la santé et des représentants de l'industrie.

Article 27

1. L'Agence surveille certaines publications médicales à la recherche de notifications de cas d'effets indésirables suspectés liés à des médicaments contenant certaines substances actives. Elle publie la liste des substances actives surveillées, ainsi que des publications médicales faisant l'objet de la veille bibliographique.

2. L'Agence introduit dans la base de données Eudravigilance les informations pertinentes tirées des publications médicales sélectionnées.

3. L'Agence élabore, en consultation avec la Commission, les États membres et les parties intéressées, un guide détaillé concernant la veille bibliographique des publications médicales et la saisie des informations pertinentes dans la base de données Eudravigilance.

Article 28

1. Les obligations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché et des États membres, telles qu'elles sont énoncées aux articles 107 et 107 *bis* de la directive 2001/83/CE, s'appliquent à l'enregistrement et à la notification des effets indésirables suspectés des médicaments à usage humain qui ont été autorisés conformément au présent règlement.

2. Les obligations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché, telles qu'elles sont énoncées à l'article 107 *ter* de la directive 2001/83/CE, et les procédures prévues par les articles 107 *ter* et 107 *quater* de ladite directive s'appliquent à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, à la fixation de dates de référence pour l'Union et aux modifications de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour les médicaments à usage humain qui ont été autorisés conformément au présent règlement.

S'agissant des autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 2 juillet 2012 qui ne comportent pas de condition spécifique concernant la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, leurs titulaires communiquent lesdits rapports selon les dispositions de l'article 107 *quater*, paragraphe 2, deuxième alinéa, de

▼M5

ladite directive jusqu'à ce qu'une autre fréquence ou d'autres dates de soumission des rapports soient spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ou soient déterminées en application de l'article 107 *quater* de ladite directive.

3. L'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité est effectuée par un rapporteur nommé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Le rapporteur travaille en étroite collaboration avec le rapporteur nommé par le comité des médicaments à usage humain ou avec l'État membre de référence pour les médicaments concernés.

Le rapporteur rédige un rapport d'évaluation dans les soixante jours à compter de la réception du rapport périodique actualisé de sécurité et le transmet à l'Agence et aux membres du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. L'Agence transmet ce rapport au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans les trente jours à compter de la réception du rapport d'évaluation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les membres du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peuvent présenter des observations à l'Agence et au rapporteur.

Dans les quinze jours qui suivent la réception des observations visées au troisième alinéa, le rapporteur actualise son rapport d'évaluation en tenant compte de toutes les observations faites et le transmet au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Lors de sa réunion suivante, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance adopte le rapport d'évaluation avec ou sans modifications supplémentaires et émet une recommandation. La recommandation mentionne les positions divergentes avec les motifs qui les sous-tendent. L'Agence intègre le rapport d'évaluation adopté et la recommandation dans le répertoire créé conformément à l'article 25 *bis* et les transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

4. Lorsque le rapport d'évaluation recommande des mesures concernant l'autorisation de mise sur le marché, dans les trente jours à compter de la réception du rapport du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain examine ledit rapport et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché concernée, assorti d'un calendrier de mise en œuvre dudit avis. Si l'avis du comité des médicaments à usage humain diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain joint en annexe à son avis une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces divergences, ainsi que la recommandation.

Si l'avis rendu indique qu'une mesure réglementaire concernant l'autorisation de mise sur le marché est nécessaire, la Commission adopte une décision modifiant, suspendant ou retirant l'autorisation de mise sur le marché. L'article 10 du présent règlement s'applique à l'adoption de cette décision. Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également adopter une décision adressée aux États membres en application de l'article 127 *bis* de la directive 2001/83/CE.

▼**M5**

5. Dans le cas d'une évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché conformément à l'article 107 *sexies*, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, dont une au moins a été délivrée en application du présent règlement, la procédure visée aux articles 107 *sexies* et 107 *octies* de ladite directive s'applique.

6. Les recommandations, avis et décisions finals visés aux paragraphes 3 à 5 du présent article sont mis à la disposition du public sur le portail web européen sur les médicaments visé à l'article 26.

Article 28 bis

1. En ce qui concerne les médicaments à usage humain autorisés en vertu du présent règlement, l'Agence, en collaboration avec les États membres, prend les mesures suivantes:

a) elle surveille les résultats des mesures de réduction au minimum des risques prévues dans les plans de gestion des risques, ainsi que des conditions visées à l'article 9, paragraphe 4, points c), c *bis)*, c *ter)* et c *quater)*, ou à l'article 10 *bis*, paragraphe 1, points a) et b), et à l'article 14, paragraphes 7 et 8;

b) elle évalue les mises à jour du système de gestion des risques;

c) elle surveille les informations consignées dans la base de données Eudravigilance afin de déterminer si des risques nouveaux sont apparus ou si les risques existants ont changé et si le rapport bénéfice/risque des médicaments s'en est trouvé modifié.

2. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance effectue l'analyse initiale et définit les priorités concernant les signaux de risques nouveaux, de changements des risques existants ou de modifications du rapport bénéfice/risque. Si le comité estime que des mesures de suivi sont nécessaires, l'évaluation de ces signaux et l'adoption de toute mesure ultérieure relative à l'autorisation de mise sur le marché sont effectuées dans un délai adapté à l'ampleur et à la gravité du problème.

3. L'Agence, et les autorités nationales compétentes et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'informent mutuellement lorsque des risques nouveaux, des changements des risques existants ou des modifications du rapport bénéfice/risque sont constatés.

Article 28 ter

1. Pour les études de sécurité postautorisation non interventionnelles concernant des médicaments à usage humain autorisés conformément au présent règlement et qui remplissent une des exigences énoncées aux articles 10 et 10 *bis* du présent règlement, la procédure visée à l'article 107 *quaterdecies*, paragraphes 3 à 7, aux articles 107 *quindecies* à 107 *septdecies*, et à l'article 107 *octodecies*, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE s'applique.

▼M5

2. Lorsque, en vertu de la procédure visée au paragraphe 1 du présent article, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet des recommandations tendant à la modification, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché, le comité des médicaments à usage humain rend un avis en tenant compte des recommandations et la Commission adopte une décision conformément à l'article 10.

Lorsque l'avis du comité des médicaments à usage humain diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain joint en annexe à son avis, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces divergences, ainsi que la recommandation.

Article 28 quater

1. L'Agence collabore avec l'Organisation mondiale de la santé pour ce qui concerne la pharmacovigilance et prend les mesures nécessaires pour lui communiquer sans délai les informations appropriées et suffisantes relatives aux actions entreprises dans l'Union qui peuvent affecter la protection de la santé publique dans les pays tiers.

L'Agence met rapidement à la disposition de l'Organisation mondiale de la santé toutes les notifications d'effets indésirables suspectés qui sont survenus dans l'Union.

2. L'Agence et l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies échangent les informations reçues sur les abus médicamenteux, y compris les informations relatives aux drogues illicites.

Article 28 quinquies

Sur demande de la Commission, l'Agence participe, en collaboration avec les États membres, à des travaux d'harmonisation et de normalisation internationales de mesures techniques liées à la pharmacovigilance.

Article 28 sexies

L'Agence et les États membres coopèrent pour définir en permanence des systèmes de pharmacovigilance capables de satisfaire à des normes élevées en matière de protection de la santé publique, et ce pour tous les médicaments, quels que soient leurs modes d'autorisation de mise sur le marché, en ce compris le recours à des collaborations afin d'utiliser au mieux les ressources disponibles au sein de l'Union.

Article 28 septies

L'Agence réalise des audits réguliers indépendants de ses activités en matière de pharmacovigilance et rend compte des résultats à son conseil d'administration tous les deux ans.

Article 29

La Commission rend public un rapport sur l'exécution des activités de pharmacovigilance par l'Agence le 2 janvier 2014 au plus tard, et tous les trois ans par la suite.

▼B

TITRE III

AUTORISATION ET SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Chapitre 1

Soumission et examen des demandes — Autorisations

▼M8

———————

▼B

TITRE IV

L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS — RESPONSABILITÉS ET STRUCTURE ADMINISTRATIVE

Chapitre 1

Missions de l'Agence

▼M8

Article 55

Il est institué une Agence européenne des médicaments.

L'Agence est chargée de coordonner les ressources scientifiques existantes mises à sa disposition par les États membres en vue de l'évaluation, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires.

▼B

Article 56

▼M1

1. L'Agence se compose:

a) du comité des médicaments à usage humain, chargé d'élaborer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation de médicaments à usage humain;

▼M5

a *bis)* du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, chargé de présenter des recommandations au comité des médicaments à usage humain et au groupe de coordination sur toute question relative aux activités de pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain, et sur les systèmes de gestion des risques, et chargé de contrôler l'efficacité de ces systèmes de gestion des risques;

▼M8

b) du comité des médicaments vétérinaires institué en vertu de l'article 139, paragraphe 1, du règlement (UE) 2019/6;

▼M1

c) du comité des médicaments orphelins;

d) du comité des médicaments à base de plantes;

▼**M2**

d *bis*) du comité des thérapies innovantes;

▼**M1**

e) du comité pédiatrique;

▼**M5**

f) d'un secrétariat, qui fournit une assistance technique, scientifique et administrative aux comités et assure une coordination adéquate de leurs travaux, et qui fournit une assistance technique et administrative au groupe de coordination et assure une coordination adéquate de ses travaux avec les comités;

▼**M1**

g) d'un directeur exécutif exerçant les responsabilités définies à l'article 64;

h) d'un conseil d'administration exerçant les responsabilités définies aux articles 65, 66 et 67.

▼**M8**

2. Les comités visés au paragraphe 1, points a), a *bis*), c), d), d *bis*) et e), du présent article ont chacun la faculté d'instituer des groupes de travail permanents et temporaires. Le comité visé au paragraphe 1, point a), du présent article peut instituer des groupes scientifiques consultatifs dans le cadre de l'évaluation de types particuliers de médicaments ou de traitements, auxquels le comité concerné peut déléguer certaines tâches ayant trait à l'élaboration des avis scientifiques visés à l'article 5.

▼**B**

Lorsqu'ils instituent des groupes de travail et des groupes scientifiques consultatifs, les comités prévoient, dans leur règlement intérieur visé à l'article 61, paragraphe 8:

a) les modalités de la nomination des membres de ces groupes de travail et groupes scientifiques consultatifs à partir des listes d'experts visées à l'article 62, paragraphe 2, deuxième alinéa; et

b) les modalités de consultation de ces groupes de travail et groupes scientifiques consultatifs.

▼**M8**

3. En consultation avec le comité des médicaments à usage humain et le comité des médicaments vétérinaires, le directeur exécutif met en place les structures administratives et les procédures qui permettent la mise en place du conseil aux entreprises visé à l'article 57, paragraphe 1, point n), y compris des conseils sur l'utilisation des méthodes et outils novateurs dans la recherche et le développement, notamment en ce qui concerne la mise au point de thérapies nouvelles.

Chacun de ces comités établit un groupe de travail permanent dont l'unique tâche est de donner des conseils scientifiques aux entreprises.

▼**B**

4. Le comité des médicaments à usage humain et ►**M8** le comité des médicaments vétérinaires ◄ peuvent, s'ils le jugent utile, demander conseil à propos d'importantes questions générales de nature scientifique ou éthique.

▼B

Article 57

▼M8

1. L'Agence donne aux États membres et aux institutions de l'Union les meilleurs avis scientifiques possibles sur toute question relative à l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments à usage humain ou des médicaments vétérinaires qui lui est soumise conformément aux dispositions de la législation de l'Union relative aux médicaments à usage humain ou aux médicaments vétérinaires.

À cette fin, l'Agence assure, notamment par ses comités, les fonctions suivantes:

a) coordonner l'évaluation scientifique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires qui font l'objet de procédures d'autorisation de mise sur le marché au niveau de l'Union;

b) transmettre sur demande et tenir à disposition du public les rapports d'évaluation, les résumés des caractéristiques des produits, l'étiquetage et les notices des médicaments à usage humain;

c) coordonner la surveillance des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires autorisés dans l'Union, et donner des conseils sur les mesures nécessaires pour garantir l'utilisation sûre et efficace desdits médicaments, en particulier en coordonnant l'évaluation et la mise en œuvre des obligations en matière de pharmacovigilance et des systèmes de pharmacovigilance, et le contrôle de cette mise en œuvre;

d) assurer la collecte et la diffusion d'informations sur les effets indésirables présumés des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires autorisés dans l'Union au moyen de bases de données consultables en permanence par tous les États membres;

e) aider les États membres à communiquer rapidement aux professionnels de la santé les informations relatives à des questions de pharmacovigilance concernant des médicaments à usage humain et coordonner les avis de sécurité des autorités nationales compétentes;

f) assurer une diffusion appropriée, auprès du public, d'informations relatives aux questions de pharmacovigilance liées aux médicaments à usage humain, notamment en créant et en gérant un portail internet européen sur les médicaments;

———————

i) coordonner, en ce qui concerne les médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires, le contrôle du respect des normes de bonnes pratiques de fabrication, de bonnes pratiques de laboratoire et de bonnes pratiques cliniques, ainsi que, pour ce qui est des médicaments à usage humain, le contrôle du respect des obligations en matière de pharmacovigilance;

j) apporter, lorsque la demande lui en est faite, un soutien technique et scientifique en vue d'améliorer la coopération entre l'Union, ses États membres, les organisations internationales et les pays tiers sur les questions scientifiques et techniques relatives à l'évaluation des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, notamment dans le cadre des discussions organisées au sein des conférences internationales d'harmonisation;

▼**M8**

k) tenir un état des autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires délivrées conformément aux procédures d'autorisation de mise sur le marché de l'Union;

l) établir une base de données sur les médicaments à usage humain qui soit accessible au public et assurer son actualisation et sa gestion de manière indépendante vis-à-vis des firmes pharmaceutiques; la base de données doit faciliter la recherche d'informations qui sont déjà autorisées pour les notices; elle doit comprendre une section sur les médicaments à usage humain qui sont autorisés pour le traitement des enfants; les informations destinées au public doivent être formulées de façon appropriée et compréhensible;

m) aider l'Union et ses États membres à fournir aux professionnels de la santé et au public des informations concernant les médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires évalués par l'Agence;

n) conseiller les entreprises sur la conduite des différents essais et études nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires;

o) vérifier que les conditions imposées par la législation de l'Union relative aux médicaments à usage humain et aux médicaments vétérinaires, ainsi que par les autorisations de mise sur le marché, sont respectées en cas de distribution parallèle de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires autorisés en vertu du présent règlement ou, le cas échéant, du règlement (UE) 2019/6;

p) formuler, à la demande de la Commission, tout autre avis scientifique relatif à l'évaluation des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, ou aux matières premières utilisées dans la fabrication des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires;

q) en vue de la protection de la santé publique, collecter les informations scientifiques concernant les agents pathogènes susceptibles d'être utilisés comme armes biologiques, y compris l'existence de vaccins et d'autres médicaments à usage humain ou médicaments vétérinaires disponibles pour prévenir ou traiter les effets de ces agents;

r) coordonner le contrôle de la qualité des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires mis sur le marché en demandant à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou à un laboratoire désigné à cette fin par un État membre de vérifier s'ils respectent les spécifications mentionnées dans l'autorisation;

s) transmettre annuellement à l'autorité budgétaire toute information pertinente au sujet des résultats des procédures d'évaluation des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires;

▼M8

t) prendre les décisions visées à l'article 7, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil [1];

u) contribuer à l'élaboration de rapports communs avec l'Autorité européenne de sécurité des aliments et le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies sur la vente et l'utilisation d'antimicrobiens dans les domaines de la médecine humaine et vétérinaire, et sur la résistance aux antimicrobiens dans l'Union, en se fondant sur contributions reçues par les États membres et en tenant compte des exigences en matière de rapports et de périodicité visées à l'article 57 du règlement (UE) 2019/6. Ces rapports communs sont élaborés au moins tous les trois ans.

2. La banque de données prévue au paragraphe 1, point l), du présent article contient notamment les résumés des caractéristiques des produits, les notices et les informations contenues dans les étiquetages. Elle est développée par étapes et concerne en priorité les médicaments autorisés en vertu du présent règlement ainsi que les médicaments autorisés en vertu du titre III, chapitre 4, de la directive 2001/83/CE. Cette banque de données est ensuite étendue à tout médicament à usage humain autorisé dans l'Union.

▼M5

En vue d'assurer le bon fonctionnement de la base de données, l'Agence établit et tient à jour une liste de tous les médicaments à usage humain autorisés dans l'Union. À cet effet, les mesures suivantes sont prises:

a) l'Agence rend public, le 2 juillet 2011 au plus tard, un format pour la transmission, par voie électronique, d'informations relatives aux médicaments à usage humain;

▼M6

b) les titulaires d'autorisations de mise sur le marché communiquent, par voie électronique, à l'Agence, le 2 juillet 2012 au plus tard, des informations relatives à tous les médicaments à usage humain autorisés dans l'Union, en utilisant le format visé au point a);

▼M5

c) à partir de la date visée au point b), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché informent l'Agence de toute nouvelle autorisation, ou de toute autorisation de mise sur le marché modifiée, délivrée dans l'Union, en utilisant le format visé au point a).

▼B

Le cas échéant, la banque de données contient également des références aux données relatives aux essais cliniques en cours ou déjà réalisés, contenues dans la banque de données sur les essais cliniques prévue par l'article 11 de la directive 2001/20/CE. La Commission détermine, en concertation avec les États membres, des lignes directrices sur les types de données qui pourraient être incluses et qui peuvent être rendues accessibles au public.

[1] Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).

▼B

Article 58

1. L'Agence peut rendre un avis scientifique, dans le cadre de la coopération avec l'Organisation mondiale de la santé, afin d'évaluer certains médicaments à usage humain destinés à être mis exclusivement sur les marchés hors de ►M8 l'Union ◄. À cette fin, une demande est soumise à l'Agence conformément à l'article 6. Le comité des médicaments à usage humain peut, après avoir consulté l'Organisation mondiale de la santé, formuler un avis scientifique conformément aux articles 6 à 9. L'article 10 ne s'applique pas.

2. Ledit comité arrête une procédure particulière pour la mise en œuvre du paragraphe 1 et pour donner des avis scientifiques.

Article 59

1. L'Agence veille à déceler précocement les sources potentielles de conflit entre ses avis scientifiques et les avis scientifiques émanant d'autres organismes institués par le droit ►M8 de l'Union ◄ qui exercent une mission similaire sur des questions d'intérêt commun.

2. Lorsque l'Agence identifie une source potentielle de conflit, elle prend contact avec l'organisme concerné de façon à assurer que toutes les informations scientifiques pertinentes sont partagées et à déterminer les points scientifiques qui sont en conflit potentiel.

3. Lorsqu'il existe un conflit de fond sur des points scientifiques et que l'organisme concerné est une Agence ou un comité scientifique de ►M8 l'Union ◄, l'Agence et l'organisme concerné sont tenus de collaborer en vue soit de résoudre le conflit, soit de présenter à la Commission un document commun clarifiant les points scientifiques de conflit. Ce document est rendu public dès son adoption.

▼M8

4. Hormis les cas où le présent règlement, le règlement (UE) 2019/6 ou la directive 2001/83/CE en dispose autrement, lorsqu'il existe un conflit de fond sur des points scientifiques et que l'organisme concerné relève d'un État membre, l'Agence et l'organisme national concerné collaborent en vue de résoudre le conflit ou d'élaborer un document commun clarifiant les points scientifiques de conflit. Ce document commun est rendu public dès après son adoption.

▼B

Article 60

À la demande de la Commission, l'Agence recueille, en ce qui concerne les médicaments autorisés, toutes les informations disponibles sur les méthodes utilisées par les autorités compétentes des États membres pour déterminer la valeur thérapeutique ajoutée apportée par un nouveau médicament.

▼B

Article 61

▼M8

1. Chaque État membre nomme, après consultation du conseil d'administration, un membre et un suppléant au comité des médicaments à usage humain pour une période de trois ans renouvelable.

Les suppléants représentent les membres, votent à leur place en leur absence et peuvent également être nommés pour agir en qualité de rapporteur conformément à l'article 62.

Les membres et leurs suppléants sont choisis en fonction de leur rôle et de leur expérience en matière d'évaluation des médicaments à usage humain et ils représentent les autorités nationales compétentes.

2. Le comité des médicaments à usage humain peut nommer par cooptation au maximum cinq membres supplémentaires choisis en fonction de leurs compétences scientifiques spécifiques. Ces membres sont nommés pour une période de trois ans renouvelable et n'ont pas de suppléants.

En vue de la cooptation de ces membres, le comité des médicaments à usage humain définit les compétences scientifiques spécifiques complémentaires du ou des membres supplémentaires. Les membres cooptés sont choisis parmi les experts désignés par les États membres ou l'Agence.

▼B

3. Les membres ►M8 du comité des médicaments à usage humain ◄ peuvent être accompagnés d'experts compétents dans des domaines scientifiques ou techniques particuliers.

▼M8

4. Le directeur exécutif de l'Agence ou son représentant et les représentants de la Commission sont habilités à participer à toutes les réunions des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, des groupes de travail et des groupes scientifiques consultatifs ainsi qu'à toutes les autres réunions convoquées par l'Agence ou ses comités.

▼B

5. Outre leur tâche consistant à fournir des avis scientifiques objectifs à ►M8 l'Union ◄ et aux États membres sur les questions qui leur sont soumises, les membres ►M8 du comité des médicaments à usage humain ◄ veillent à ce qu'il existe une coordination adéquate entre les missions de l'Agence et le travail effectué au sein des autorités nationales compétentes, y compris les organes consultatifs concernés par l'autorisation de mise sur le marché.

▼M8

6. Les membres du comité des médicaments à usage humain et les experts chargés de l'évaluation des médicaments s'appuient sur l'évaluation et les ressources scientifiques disponibles au sein des structures nationales d'autorisation de mise sur le marché. Chaque autorité nationale compétente s'assure du niveau scientifique et de l'indépendance de l'évaluation réalisée et facilite les activités des membres désignés dudit comité et des experts. Les États membres s'abstiennent de donner à ces membres et experts des instructions incompatibles avec leurs tâches propres ou avec les tâches et responsabilités de l'Agence.

▼M8

7. Lors de la préparation de l'avis, les comités visés à l'article 56, paragraphe 1, font le maximum pour parvenir à un consensus sur le plan scientifique. Si ce consensus ne peut être atteint, l'avis est constitué par la position de la majorité des membres et les positions divergentes accompagnées de leurs motifs.

▼B

8. ►M8 Le comité des médicaments à usage humain ◄ établit son règlement intérieur.

Ce règlement intérieur prévoit notamment:

a) les modalités de désignation et de remplacement du président;

b) les procédures applicables aux groupes de travail et aux groupes scientifiques consultatifs; et

c) une procédure d'adoption d'avis en urgence, notamment dans le cadre des dispositions du présent règlement relatives à la surveillance du marché et à la pharmacovigilance.

Il entre en vigueur après avis favorable de la Commission et du conseil d'administration.

▼M5

Article 61 bis

1. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance se compose:

a) d'un membre et d'un membre suppléant désignés par chaque État membre, conformément au paragraphe 3 du présent article;

b) de six membres désignés par la Commission, en vue d'assurer au comité la compétence spécialisée utile, notamment en pharmacologie clinique et en pharmaco-épidémiologie, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt;

c) d'un membre et d'un membre suppléant désignés par la Commission, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt, après avis du Parlement européen, afin de représenter les professionnels de la santé;

d) d'un membre et d'un membre suppléant désignés par la Commission, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt, après avis du Parlement européen, afin de représenter les organisations de patients.

Les membres suppléants représentent les membres et votent à leur place en leur absence. Les suppléants visés au point a) peuvent être nommés rapporteurs conformément à l'article 62.

2. Un État membre peut déléguer à un autre État membre toute tâche qui lui incombe au sein du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Chaque État membre ne peut représenter plus d'un autre État membre.

▼M5

3. Les membres et les membres suppléants du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance sont nommés sur la base de leur compétence utile en matière de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments à usage humain, de manière à assurer le niveau le plus élevé de compétence spécialisée et un large éventail de compétences utiles dans le domaine concerné. À cette fin, les États membres se concertent avec le conseil d'administration et la Commission afin d'assurer que la composition définitive du comité couvre les domaines scientifiques correspondant aux missions assignées à ce comité.

4. Les membres et les membres suppléants du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance sont nommés pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois et renouvelé par la suite suivant les procédures visées au paragraphe 1. Le comité élit son président parmi ses membres pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois.

5. L'article 61, paragraphes 3, 4, 6, 7 et 8 s'applique au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

6. Le mandat du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance couvre tous les aspects de la gestion des risques de l'utilisation des médicaments à usage humain, y compris la détection, l'évaluation, la réduction des risques d'effets indésirables et la communication sur ces risques, en tenant dûment compte des effets thérapeutiques des médicaments à usage humain, ainsi que la conception et l'évaluation d'études de sécurité postautorisation, et l'audit des systèmes de pharmacovigilance.

▼B

Article 62

1. ►M5 Lorsque, en application du présent règlement, un des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, est chargé d'évaluer un médicament à usage humain, il désigne un de ses membres pour agir en qualité de rapporteur en tenant compte des compétences disponibles dans l'État membre en question. Le comité concerné peut désigner un second membre comme corapporteur.

Un rapporteur nommé à cet effet par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance travaille en étroite collaboration avec le rapporteur nommé par le comité des médicaments à usage humain ou avec l'État membre de référence pour le médicament à usage humain concerné. ◄

▼M8

Lorsqu'il consulte les groupes scientifiques consultatifs visés à l'article 56, paragraphe 2, le comité leur transmet le ou les projets de rapports d'évaluation établis par le rapporteur ou le corapporteur. L'avis du groupe scientifique consultatif est transmis au président du comité compétent de manière à assurer le respect des délais fixés à l'article 6, paragraphe 3.

Le contenu de cet avis est inclus dans le rapport d'évaluation publié conformément à l'article 13, paragraphe 3.

▼M5

En cas de demande de réexamen d'un de ses avis, lorsque la législation de l'Union prévoit cette possibilité, le comité concerné nomme un rapporteur et, le cas échéant, un corapporteur différents de ceux qui ont été désignés pour l'avis initial. La procédure de réexamen ne peut porter que sur des points de l'avis identifiés au préalable par le demandeur et ne peut être fondée que sur les données scientifiques qui étaient

▼M5

disponibles au moment où le comité a adopté l'avis initial. Le demandeur peut demander que le comité consulte un groupe scientifique consultatif dans le cadre du réexamen.

▼M8

2. Les États membres transmettent à l'Agence le nom d'experts nationaux possédant une expérience confirmée dans l'évaluation des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires et qui, en tenant compte de l'article 63, paragraphe 2, seraient disponibles pour participer à des groupes de travail ou groupes scientifiques consultatifs des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, en indiquant leurs qualifications et leurs domaines spécifiques de compétence.

L'Agence établit et tient une liste d'experts accrédités. Cette liste comprend les experts nationaux visés au premier alinéa ainsi que tout autre expert désigné par l'Agence ou la Commission, et elle est tenue à jour.

▼B

3. Les prestations de services des rapporteurs et des experts sont régies par des contrats écrits passés entre l'Agence et la personne concernée ou, le cas échéant, entre l'Agence et l'employeur de la personne concernée.

La personne concernée, ou son employeur, est rémunérée sur la base d'un tableau d'honoraires, qui figure dans les dispositions financières arrêtées par le conseil d'administration.

▼M5

Les premier et deuxième alinéas s'appliquent également aux travaux des rapporteurs au sein du groupe de coordination pour l'accomplissement des tâches qui incombent à ce dernier conformément aux articles 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *duodecies* et 107 *octodecies* de la directive 2001/83/CE.

▼B

4. Les prestations de services de nature scientifique pour lesquels il existe plusieurs prestataires potentiels peuvent donner lieu à un appel à manifestation d'intérêt si le contexte scientifique et technique le permet et si les prestations sont compatibles avec les tâches de l'Agence, notamment pour assurer un haut niveau de protection de la santé publique.

Le conseil d'administration adopte, sur proposition du directeur exécutif, les procédures appropriées.

5. L'Agence ou l'un des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, peuvent avoir recours aux services d'experts pour l'accomplissement des autres tâches spécifiques qui leur incombent.

Article 63

1. La composition des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, est rendue publique. Lors de la publication de chaque nomination, les qualifications professionnelles de chaque membre sont spécifiées.

2. Les membres du conseil d'administration, les membres des comités, les rapporteurs et les experts ne peuvent pas avoir d'intérêt financier ou autre dans l'industrie pharmaceutique qui serait de nature à compromettre leur impartialité. Ils s'engagent à agir au service de l'intérêt public et dans un esprit d'indépendance et font chaque année une déclaration

▼B

d'intérêts financiers. Tout intérêt indirect susceptible d'avoir un lien avec l'industrie pharmaceutique est déclaré dans un registre détenu par l'Agence et accessible au public, sur demande, dans les locaux de l'Agence.

Le code de conduite de l'Agence prévoit les mesures concrètes pour la mise en œuvre du présent article, en particulier en ce qui concerne l'acceptation de dons.

Les membres du conseil d'administration, les membres des comités, rapporteurs et experts qui participent aux réunions ou groupes de travail de l'Agence déclarent à chaque réunion, eu égard aux points à l'ordre du jour, les intérêts particuliers qui pourraient être considérés comme préjudiciables à leur indépendance. Ces déclarations sont rendues accessibles au public.

Article 64

▼M8

1. Le directeur exécutif est nommé par le conseil d'administration, sur proposition de la Commission, pour une période de cinq ans, sur la base d'une liste de candidats proposée par la Commission à la suite de la publication au *Journal officiel de l'Union européenne* et, selon les besoins, par d'autres biais, d'un appel à manifestation d'intérêt. Avant d'être nommé, le candidat retenu par le conseil d'administration est immédiatement invité à faire une déclaration devant le Parlement européen et à répondre aux questions posées par les députés. Le mandat du directeur exécutif peut être renouvelé une fois par le conseil d'administration, sur proposition de la Commission. Sur proposition de la Commission, le conseil d'administration peut révoquer le directeur exécutif.

▼B

2. Le directeur exécutif est le représentant légal de l'Agence. Il est chargé:

a) de l'administration courante de l'Agence;

▼M5

b) d'assurer la gestion de l'ensemble des ressources de l'Agence nécessaires à la conduite des activités des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, y compris la mise à leur disposition d'un soutien scientifique et technique approprié, et à la mise à disposition d'un soutien technique approprié au groupe de coordination;

▼B

c) de veiller à ce que les délais fixés par la législation ►M8 de l'Union ◄ pour l'adoption des avis de l'Agence soient respectés;

▼M5

d) d'assurer une coordination adéquate entre les comités visés à l'article 56, paragraphe 1, et, le cas échéant, entre les comités et le groupe de coordination;

▼B

e) de préparer le projet d'état prévisionnel des recettes et des dépenses de l'Agence ainsi que de l'exécution du budget;

f) de toutes les questions de personnel;

g) d'assurer le secrétariat du conseil d'administration.

3. Le directeur exécutif soumet chaque année à l'approbation du conseil d'administration, en établissant une distinction entre les activités de l'Agence concernant les médicaments à usage humain, celles relatives aux médicaments à base de plantes et celles portant sur les médicaments vétérinaires, un projet de rapport d'activités de l'Agence pour l'année écoulée et un projet de programme de travail pour l'année suivante.

▼M8

Le projet de rapport d'activités de l'Agence pour l'année écoulée contient des informations sur le nombre de demandes évaluées par l'Agence, la durée des évaluations et les médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires autorisés, refusés ou retirés.

▼B

Article 65

1. Le conseil d'administration se compose d'un représentant de chaque État membre, de deux représentants de la Commission et de deux représentants du Parlement européen.

En outre, deux représentants des organisations de patients, un représentant des organisations de médecins et un représentant des organisations de vétérinaires sont nommés par le Conseil en concertation avec le Parlement européen sur la base d'une liste, établie par la Commission, qui comporte un nombre de candidats sensiblement plus élevé que le nombre de membres à désigner. La liste établie par la Commission, accompagnée des documents pertinents, est transmise au Parlement européen. Celui-ci peut, le plus rapidement possible et dans un délai de trois mois à compter de cette communication, soumettre son point de vue à l'appréciation du Conseil, lequel nomme alors le conseil d'administration.

Les membres du conseil d'administration sont désignés de manière à assurer le niveau de compétences spécialisées le plus élevé, un large éventail d'expertise dans le domaine concerné et la répartition géographique la plus large possible au sein de l'Union européenne.

2. Les membres du conseil d'administration sont nommés sur la base de leurs compétences spécialisées en gestion et, lorsqu'il y a lieu, de leur expérience dans le domaine des médicaments à usage humain ou vétérinaire.

3. Chaque État membre et la Commission désignent leurs membres du conseil d'administration, ainsi qu'un suppléant qui remplace le membre en son absence et vote en son nom.

4. Le mandat des représentants est de trois ans. Ce mandat peut être renouvelé.

5. Le conseil d'administration élit son président parmi ses membres.

Le mandat du président est de trois ans et vient à expiration lorsqu'il cesse d'être membre du conseil d'administration. Ce mandat peut être renouvelé une fois.

6. Les décisions du conseil d'administration sont prises à la majorité des deux tiers de ses membres.

7. Le conseil d'administration adopte son règlement intérieur.

8. Les présidents des comités scientifiques peuvent être invités aux séances du conseil d'administration, auxquelles ils participent sans droit de vote.

9. Le conseil d'administration approuve le programme de travail annuel de l'Agence et le communique au Parlement européen, au Conseil, à la Commission et aux États membres.

10. Le conseil d'administration adopte chaque année le rapport général des activités de l'Agence et le communique, au plus tard le 15 juin, au Parlement européen, au Conseil, à la Commission, au Comité économique et social européen, à la Cour des comptes et aux États membres.

▼B

Article 66

Le conseil d'administration:

▼M8

a) rend un avis sur le règlement intérieur du comité des médicaments à usage humain (article 61 du présent règlement) et du comité des médicaments vétérinaires [article 139 du règlement (UE) 2019/6];

▼B

b) adopte des procédures pour les prestations de services de nature scientifique (article 62);

c) nomme le directeur exécutif (article 64);

d) adopte le programme de travail annuel et le communique au Parlement européen, au Conseil, à la Commission et aux États membres (article 65);

e) approuve le rapport général des activités de l'Agence et le communique, au plus tard le 15 juin, au Parlement européen, au Conseil, à la Commission, au Comité économique et social européen, à la Cour des comptes et aux États membres (article 65);

f) adopte le budget de l'Agence (article 67);

g) adopte les dispositions financières internes (►M5 article 68 ◄);

h) arrête les modalités d'application du règlement du personnel (article 75);

i) établit des contacts avec les parties prenantes et en définit les conditions (article 78);

▼M8

_____

k) adopte les règles nécessaires pour assurer la mise à la disposition du public d'informations concernant l'autorisation ou la surveillance des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaire (article 80).

▼B

Chapitre 2

Dispositions financières

Article 67

1. Toutes les recettes et les dépenses de l'Agence font l'objet de prévisions pour chaque exercice budgétaire, celui-ci coïncidant avec l'année civile, et sont inscrites au budget de l'Agence.

2. Le budget est équilibré en recettes et en dépenses.

▼M8

3. Les recettes de l'Agence se composent:

a) d'une contribution de l'Union;

b) d'une contribution des pays tiers participant aux travaux de l'Agence avec lesquels l'Union a conclu des accords internationaux à cette fin;

▼M8

c) de redevances versées par les entreprises:

i) pour l'obtention et le maintien d'autorisations de mise sur le marché de l'Union de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et pour les autres services fournis par l'Agence comme le prévoient le présent règlement et le règlement (UE) 2019/6; et

ii) pour des services fournis par le groupe de coordination pour l'accomplissement des tâches qui lui incombent conformément aux articles 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *duodecies* et 107 *octodecies* de la directive 2001/83/CE.

d) des droits versés pour les autres services fournis par l'Agence;

e) de financements de l'Union sous la forme de subventions pour la participation à des projets de recherche et d'assistance, conformément à la réglementation financière applicable à l'Agence visée à l'article 68, paragraphe 11, et aux dispositions des instruments pertinents appuyant les politiques de l'Union.

Le Parlement européen et le Conseil (l'autorité budgétaire) réexaminent, lorsque cela s'avère nécessaire, le niveau de la contribution de l'Union visée au premier alinéa, point a), sur la base d'une évaluation des besoins et compte tenu du niveau des redevances visées au premier alinéa, point c).

▼M5

4. Les activités liées à la pharmacovigilance, au fonctionnement des réseaux de communication et à la surveillance du marché sont placées sous le contrôle permanent du conseil d'administration afin de garantir l'indépendance de l'Agence. Cette disposition ne fait pas obstacle à la perception par l'Agence de redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour l'exécution de ces activités par l'Agence, à condition que son indépendance soit rigoureusement garantie.

▼B

5. Les dépenses de l'Agence comprennent la rémunération du personnel, les dépenses administratives et d'infrastructure, les frais de fonctionnement, ainsi que les dépenses résultant de contrats passés avec des tiers.

6. Chaque année, le conseil d'administration, sur la base d'un projet établi par le directeur exécutif, dresse l'état prévisionnel des recettes et des dépenses de l'Agence pour l'exercice suivant. Cet état prévisionnel, qui comporte un projet de tableau des effectifs, est transmis par le conseil d'administration à la Commission au plus tard pour le 31 mars.

7. L'état prévisionnel est transmis par la Commission à l'autorité budgétaire avec l'avant-projet de budget général de l'Union européenne.

8. Sur la base de l'état prévisionnel, la Commission inscrit dans l'avant-projet de budget général de l'Union européenne les prévisions qu'elle estime nécessaires en ce qui concerne le tableau des effectifs et le montant de la subvention à la charge du budget général, dont elle saisit l'autorité budgétaire conformément à l'article 272 du traité.

9. L'autorité budgétaire autorise les crédits au titre de la subvention destinée à l'Agence.

L'autorité budgétaire arrête le tableau des effectifs de l'Agence.

10. Le budget est arrêté par le conseil d'administration. Il devient définitif après l'arrêt définitif du budget général de l'Union européenne. Il est, le cas échéant, ajusté en conséquence.

▼B

11. Toute modification du tableau des effectifs et du budget fait l'objet d'un budget rectificatif transmis pour information à l'autorité budgétaire.

12. Le conseil d'administration notifie, dans les meilleurs délais, à l'autorité budgétaire son intention de réaliser tout projet susceptible d'avoir des incidences financières significatives sur le financement de son budget, notamment les projets de nature immobilière, tels que la location ou l'acquisition d'immeubles. Il en informe la Commission.

Lorsqu'une branche de l'autorité budgétaire a fait part de son intention de rendre un avis, elle transmet celui-ci au conseil d'administration dans un délai de six semaines à dater de la notification du projet.

▼M8

Article 68

1. Le directeur exécutif exécute le budget de l'Agence conformément au règlement (UE) 2018/1046 du Parlement européen et du Conseil [1] (ci-après dénommé «règlement financier»).

2. Au plus tard le 1er mars de l'exercice *n* + 1, le comptable de l'Agence communique les comptes provisoires de l'exercice *n* au comptable de la Commission et à la Cour des comptes.

3. Au plus tard le 31 mars de l'exercice *n* + 1, le directeur exécutif transmet le rapport sur la gestion budgétaire et financière de l'exercice n au Parlement européen, au Conseil, à la Commission et à la Cour des comptes.

4. Au plus tard le 31 mars de l'exercice *n* + 1, le comptable de la Commission transmet à la Cour des comptes les comptes provisoires de l'Agence pour l'exercice *n*, consolidés avec les comptes provisoires de la Commission.

À la réception des observations formulées, conformément à l'article 246 du règlement financier, par la Cour des comptes sur les comptes provisoires de l'Agence, le comptable de l'Agence établit les comptes définitifs de l'Agence et le directeur exécutif les transmet pour avis au conseil d'administration.

5. Le conseil d'administration rend un avis sur les comptes définitifs de l'Agence pour l'exercice *n*.

[1] Règlement (UE, Euratom) 2018/1046 du Parlement européen et du Conseil du 18 juillet 2018 sur les règles financières applicables au budget général de l'Union, modifiant les règlements (UE) nº 1296/2013, (UE) nº 1301/2013, (UE) nº 1303/2013, (UE) nº 1304/2013, (UE) nº 1309/2013, (UE) nº 1316/2013, (UE) nº 223/2014, (UE) nº 283/2014 et la décision nº 541/2014/UE, et abrogeant le règlement (UE, Euratom) nº 966/2012 (JO L 193 du 30.7.2018, p. 1).

▼M8

6. Le comptable de l'Agence transmet les comptes définitifs accompagnés de l'avis du conseil d'administration, au plus tard le 1er juillet de l'exercice *n* + 1, au Parlement européen, au Conseil, à la Cour des comptes et au comptable de la Commission.

7. Les comptes définitifs de l'exercice n sont publiés au *Journal officiel de l'Union européenne* au plus tard le 15 novembre de l'exercice *n* + 1.

8. Le directeur exécutif adresse à la Cour des comptes une réponse aux observations de celle-ci le 30 septembre de l'exercice *n* + 1 au plus tard. Le directeur exécutif adresse également cette réponse au conseil d'administration.

9. Comme prévu à l'article 261, paragraphe 3, du règlement financier, le directeur exécutif soumet au Parlement européen, à la demande de celui-ci, toute information nécessaire au bon déroulement de la procédure de décharge pour l'exercice concerné.

10. Le Parlement européen, sur recommandation du Conseil, donne décharge au directeur exécutif sur l'exécution du budget de l'exercice *n*, avant le 15 mai de l'exercice n + 2.

11. La réglementation financière applicable à l'Agence est arrêtée par le conseil d'administration, après consultation de la Commission. Elle ne peut s'écarter du règlement délégué (UE) no 1271/2013 de la Commission ([1]) que si les exigences spécifiques du fonctionnement de l'Agence le nécessitent et ce, avec l'accord préalable de la Commission.

▼B

Article 69

1. En vue de la lutte contre la fraude, la corruption et autres activités illégales, les dispositions du règlement (CE) no 1073/1999 du Parlement européen et du Conseil du 25 mai 1999 relatif aux enquêtes effectuées par l'Office européen de lutte antifraude (OLAF) ([2]) sont d'application.

2. L'Agence applique l'accord interinstitutionnel du 25 mai 1999 concernant les investigations internes de l'Office européen de la lutte antifraude (OLAF) et adopte sans retard les dispositions appropriées applicables à tout son personnel.

▼M8

———————

([1]) Règlement délégué (UE) no 1271/2013 de la Commission du 30 septembre 2013 portant règlement financier-cadre des organismes visés à l'article 208 du règlement (UE, Euratom) no 966/2012 du Parlement européen et du Conseil (JO L 328 du 7.12.2013, p. 42).

([2]) JO L 136 du 31.5.1999, p. 1.

▼B

Chapitre 3

Dispositions générales régissant l'Agence

Article 71

L'Agence a la personnalité juridique. Dans tous les États membres, elle possède la capacité juridique la plus large reconnue aux personnes morales par les lois nationales. Elle peut notamment acquérir ou aliéner des biens immobiliers et mobiliers et ester en justice.

▼M7

Article 71 bis

L'Agence a son siège à Amsterdam, aux Pays-Bas.

Les autorités compétentes des Pays-Bas prennent toutes les mesures nécessaires pour garantir que l'Agence pourra être transférée vers son lieu d'implantation temporaire le 1er janvier 2019 au plus tard et qu'elle pourra être transférée vers son lieu d'implantation définitif le 16 novembre 2019 au plus tard.

Les autorités compétentes des Pays-Bas soumettent un rapport écrit au Parlement européen et au Conseil sur l'état d'avancement des adaptations apportées aux locaux temporaires et de la construction du bâtiment définitif au plus tard le 17 février 2019, puis tous les trois mois par la suite, jusqu'à ce que l'Agence ait été transférée vers son lieu d'implantation définitif.

▼B

Article 72

1. La responsabilité contractuelle de l'Agence est régie par la loi applicable au contrat en question. La ►M8 Cour de justice de l'Union européenne ◄ est compétente pour statuer en vertu d'une clause compromissoire contenue dans un contrat passé par l'Agence.

2. En matière de responsabilité non contractuelle, l'Agence doit réparer, conformément aux principes généraux communs aux droits des États membres, les dommages causés par elle-même ou par ses agents dans l'exercice de leurs fonctions.

La Cour de justice est compétente pour connaître de tout litige relatif à la réparation de tels dommages.

3. La responsabilité personnelle des agents à l'égard de l'Agence est régie par les règles correspondantes applicables au personnel de l'Agence.

Article 73

Le règlement (CE) n° 1049/2001 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission ([1]) s'applique aux documents détenus par l'Agence.

L'Agence constitue un registre conformément à l'article 2, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 1049/2001 afin de rendre disponibles tous les documents accessibles au public conformément au présent règlement.

([1]) JO L 145 du 31.5.2001, p. 43.

▼B

Le conseil d'administration arrête les modalités d'application du règlement (CE) n° 1049/2001 dans un délai de six mois à partir de l'entrée en vigueur du présent règlement.

Les décisions prises par l'Agence en application de l'article 8 du règlement (CE) n° 1049/2001 peuvent donner lieu à l'introduction d'une plainte auprès du Médiateur ou faire l'objet d'un recours devant la Cour de justice, dans les conditions prévues respectivement aux articles 195 et 230 du traité.

▼M1

Article 73 bis

Les décisions arrêtées par l'Agence en application du règlement (CE) n° 1901/2006 sont susceptibles d'un recours devant la ►M8 Cour de justice de l'Union européenne ◄ dans les conditions fixées à l'article 230 du traité.

▼B

Article 74

Le ►M8 protocole sur les privilèges et immunités de l'Union européenne ◄ est applicable à l'Agence.

Article 75

▼M8

Le personnel de l'Agence est soumis au statut des fonctionnaires de l'Union européenne et au régime applicable aux autres agents de l'Union. L'Agence exerce à l'égard de son personnel les pouvoirs qui sont dévolus à l'autorité investie du pouvoir de nomination.

▼B

En accord avec la Commission, le conseil d'administration arrête les modalités d'application nécessaires.

Article 76

Les membres du conseil d'administration, les membres des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, ainsi que les experts, les fonctionnaires et autres agents de l'Agence sont tenus, même après la cessation de leurs fonctions, de ne pas divulguer les informations qui, par leur nature, sont couvertes par le secret professionnel.

▼M8

Article 77

En accord avec le conseil d'administration et le comité compétent, la Commission peut inviter des représentants d'organisations internationales s'intéressant à l'harmonisation des exigences techniques en matière de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires à participer en tant qu'observateurs aux travaux de l'Agence. Les conditions de participation sont préalablement définies par la Commission.

▼B

Article 78

1. En accord avec la Commission, le conseil d'administration développe des contacts appropriés entre l'Agence et les représentants de l'industrie, des consommateurs et des patients, ainsi que des professions de santé. Ces contacts peuvent inclure la participation d'observateurs à certains travaux de l'Agence, dans des conditions préalablement définies par le conseil d'administration en accord avec la Commission.

▼M8

2. Les comités visés à l'article 56, paragraphe 1, du présent règlement et tout groupe de travail et groupe scientifique consultatif créé en vertu dudit article ou de l'article 139, paragraphe 3, du règlement (UE) 2019/6 établissent, pour les questions d'ordre général, des contacts à caractère consultatif avec les parties concernées par l'utilisation de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires, notamment les organisations de patients et les associations de professionnels de la santé. Les rapporteurs désignés par ces comités peuvent établir des contacts à caractère consultatif avec des représentants d'organisations de patients et d'associations de professionnels de la santé concernées par l'indication du médicament à usage humain ou du médicament vétérinaire concerné.

_____

▼B

Article 80

▼M8

Dans le but d'assurer le niveau de transparence approprié, le conseil d'administration, sur proposition du directeur exécutif et en accord avec la Commission, adopte des règles en ce qui concerne la mise à la disposition du public d'informations réglementaires, scientifiques ou techniques relatives à l'autorisation ou à la surveillance des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires ne présentant pas de caractère confidentiel.

▼B

Le règlement intérieur et les procédures de l'Agence, de ses comités et de ses groupes de travail sont mis à la disposition du public à l'Agence et sur Internet.

TITRE V

DISPOSITIONS GÉNÉRALES ET FINALES

Article 81

1. Toute décision octroyant, refusant, modifiant, suspendant ou retirant une autorisation de mise sur le marché prise en vertu du présent règlement indique de façon précise les motifs sur lesquels elle se fonde. Elle est notifiée à la personne concernée.

2. Une autorisation de mise sur le marché d'un médicament relevant du présent règlement ne peut être octroyée, refusée, modifiée, suspendue ou retirée que selon les procédures et pour les motifs prévus au présent règlement.

Article 82

1. Un même médicament ne peut faire l'objet que d'une autorisation unique pour un même titulaire.

Toutefois, la Commission autorise un même demandeur à déposer à l'Agence plus d'une demande pour ce médicament lorsqu'il existe des raisons objectives et justifiées de santé publique ayant trait à la disponibilité du médicament pour les professionnels de santé et/ou les patients ou pour des raisons de co-marketing.

▼B

2. L'article 98, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE s'applique aux médicaments à usage humain autorisés en vertu du présent règlement.

▼M8

3. Sans préjudice du caractère unique et lié à l'Union du contenu des documents visés à l'article 9, paragraphe 4, points a) à d), le présent règlement ne s'oppose pas à l'utilisation de deux ou plusieurs modèles commerciaux pour un même médicament à usage humain couvert par une même autorisation de mise sur le marché.

▼B

Article 83

1. Par dérogation à l'article 6 de la directive 2001/83/CE, les États membres peuvent rendre disponible en vue d'un usage compassionnel un médicament à usage humain relevant des catégories visées à l'article 3, paragraphes 1 et 2, du présent règlement.

2. Aux fins du présent article, on entend par «usage compassionnel», la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament relevant des catégories visées à l'article 3, paragraphes 1 et 2, à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 6 du présent règlement, soit être en cours d'essais cliniques.

3. Lorsqu'un État membre a recours à la possibilité prévue au paragraphe 1, il le notifie à l'Agence.

4. Lorsqu'un usage compassionnel est envisagé, le comité des médicaments à usage humain peut, après avoir consulté le fabricant ou le demandeur, adopter des avis sur les conditions d'utilisation, les conditions de distribution et les patients cibles. Ces avis sont régulièrement mis à jour.

5. Les États membres tiennent compte de tous les avis existants.

6. L'Agence tient à jour une liste des avis adoptés conformément au paragraphe 4, qui sont publiés sur son site Internet. ►M5 L'article 28, paragraphes 1 et 2, s'applique par analogie. ◄

7. Les avis visés au paragraphe 4 ne portent pas atteinte à la responsabilité civile ou pénale du fabricant ou du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché.

8. Dans la mesure où un programme a été mis en place à titre d'usage compassionnel, le demandeur veille à ce que les patients qui y participent aient également accès au nouveau médicament pendant la période courant entre la délivrance de l'autorisation et la mise sur le marché.

9. Le présent article est sans préjudice de la directive 2001/20/CE et de l'article 5 de la directive 2001/83/CE.

Article 84

1. Sans préjudice du ►M8 protocole sur les privilèges et immunités de l'Union européenne ◄, les États membres déterminent le régime des sanctions applicable aux violations des dispositions du présent règlement ou des règlements adoptés en vertu de ce dernier et prennent toute mesure nécessaire pour assurer la mise en œuvre de celles-ci. Les sanctions ainsi prévues doivent être effectives, proportionnées et dissuasives.

▼B

Les États membres notifient ces dispositions à la Commission au plus tard le 31 décembre 2004. Ils notifient dans les plus brefs délais toute modification ultérieure de celles-ci.

2. Les États membres informent immédiatement la Commission de toute procédure contentieuse engagée pour des infractions au présent règlement.

▼M8

_____

Article 84 bis

1. La Commission peut soumettre à des sanctions financières sous forme d'amendes ou d'astreintes les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées au titre du présent règlement s'ils ne respectent pas l'une des obligations fixées à l'annexe II dans le cadre de ces autorisations de mise sur le marché.

2. La Commission peut également soumettre une entité juridique ou des entités juridiques autres que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché aux sanctions financières visées au paragraphe 1 sous réserve que cela soit expressément prévu dans les actes délégués visés au paragraphe 10, point b), et à condition que ces entités fassent partie de la même entité économique que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et qu'elles:

a) exercent une influence déterminante sur le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché; ou

b) aient pris part au non-respect des obligations commis par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou auraient pu y réagir.

3. Lorsque l'Agence ou une autorité compétente d'un État membre estime que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché n'a pas respecté l'une des obligations, telle que visées au paragraphe 1, elle peut demander à la Commission de réfléchir à la possibilité d'infliger des sanctions financières en vertu dudit paragraphe.

4. La Commission prend sa décision d'infliger ou non une sanction financière et en détermine le montant approprié sur la base des principes d'efficacité, de proportionnalité et de dissuasion, et tient compte, s'il y a lieu, de la gravité et de l'impact du non-respect des obligations.

5. Aux fins du paragraphe 1, la Commission tient également compte:

a) de toute procédure d'infraction engagée par un État membre contre le même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché sur la base des mêmes éléments de fait et de droit; et

b) de toute sanction, y compris financière, déjà infligée à ce même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché sur la base des mêmes éléments de fait et de droit.

6. Lorsqu'elle constate que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a manqué, de propos délibéré ou par négligence, à ses obligations, telles que visées au paragraphe 1, la Commission peut décider d'adopter une décision infligeant une amende n'excédant pas 5 % du chiffre d'affaires réalisé dans l'Union par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au cours de l'exercice social précédant la date de la décision.

▼M8

Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne met pas fin au non-respect de ses obligations visées au paragraphe 1, la Commission peut adopter une décision infligeant des astreintes journalières n'excédant pas 2,5 % du chiffre d'affaires journalier moyen réalisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au sein de l'Union au cours de l'exercice précédant l'adoption de ladite décision.

Les astreintes peuvent être infligées pendant la période comprise entre la date de notification de la décision pertinente de la Commission et la cessation du non-respect, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de ses obligations, tel qu'il est visé au paragraphe 1.

7. Lorsqu'elle mène son enquête sur le non-respect des obligations visées au paragraphe 1, la Commission peut collaborer avec les autorités nationales compétentes et s'appuyer sur les ressources fournies par l'Agence.

8. Lorsqu'elle adopte une décision infligeant une sanction financière, la Commission publie un résumé succinct de l'affaire et y mentionne notamment le nom des titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés ainsi que les montants et les motifs des sanctions financières infligées, en respectant l'intérêt légitime des titulaires d'autorisations de mise sur le marché à empêcher la divulgation de leurs secrets d'affaires.

9. La Cour de justice de l'Union européenne statue avec compétence de pleine juridiction sur les recours formés contre les décisions par lesquelles la Commission a infligé des sanctions financières. La Cour de justice de l'Union européenne peut supprimer, réduire ou majorer l'amende ou l'astreinte infligée par la Commission.

10. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 87 *ter* afin de compléter le présent règlement en établissant:

a) des procédures qu'elle devra appliquer lorsqu'elle inflige des amendes ou des astreintes, y compris des règles concernant le lancement de la procédure, les mesures d'enquête, les droits de la défense, l'accès au dossier, la représentation juridique et la confidentialité;

b) des règles plus détaillées relatives aux sanctions financières qu'elle peut infliger aux entités juridiques autres que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

c) des règles relatives à la durée de la procédure et aux délais de prescription;

d) des éléments dont la Commission devra tenir compte lorsqu'elle inflige des amendes ou des astreintes et en fixe le montant, ainsi que les conditions et modalités de recouvrement.

▼B

Article 85

Le présent règlement ne porte pas atteinte aux compétences conférées à l'Autorité européenne de sécurité des aliments instituée par le règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil [1].

[1] Règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires (JO L 31 du 1.2.2002, p. 1).

▼**M8**

Article 86

Tous les dix ans au moins, la Commission publie un rapport général sur l'expérience acquise en matière d'application des procédures établies par le présent règlement et par le titre III, chapitre 4, de la directive 2001/83/CE.

Article 86 bis

En 2019 au plus tard, la Commission réexamine le cadre réglementaire qui régit les redevances perçues par l'Agence dans le domaine des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires. La Commission présente, selon les besoins, des propositions législatives visant à actualiser ce cadre. Lors du réexamen du cadre réglementaire relatif aux redevances dues à l'Agence, la Commission est attentive aux éventuels risques liés aux fluctuations des recettes de l'Agence provenant des redevances.

Article 87

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain institué par l'article 121 de la directive 2001/83/CE. Ledit comité est un comité au sens du règlement (UE) n° 182/2011 du Parlement européen et du Conseil ([1]).

2. Lorsqu'il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 du règlement (UE) n° 182/2011 s'applique.

▼**M5**

Article 87 bis

Afin d'harmoniser l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le présent règlement, la Commission adopte des mesures d'application, comme le prévoit l'article 108 de la directive 2001/83/CE, couvrant les domaines suivants:

a) le contenu et la gestion du dossier permanent du système de pharmacovigilance tenu par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

b) les exigences minimales du système de qualité applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance par l'Agence;

c) l'utilisation d'une terminologie, de formats et de normes reconnus sur le plan international pour l'exécution des activités de pharmacovigilance;

d) les exigences minimales applicables à la surveillance des données contenues dans la base de données Eudravigilance dans le but de déceler tout risque nouveau ou modifié;

e) le format et le contenu de la notification par voie électronique des effets indésirables suspectés par les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché;

([1]) Règlement (UE) n° 182/2011 du Parlement européen et du Conseil du 16 février 2011 établissant les règles et principes généraux relatifs aux modalités de contrôle par les états membres de l'exercice des compétences d'exécution par la Commission (JO L 55 du 28.2.2011, p. 13)

▼**M5**

f) le format et le contenu des rapports électroniques périodiques actualisés de sécurité et des plans de gestion des risques;

g) le format des protocoles, résumés et rapports finals des études de sécurité postautorisation.

Ces mesures tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance et, au besoin, font l'objet de révisions pour tenir compte des progrès techniques et scientifiques. Ces mesures sont arrêtées conformément à la procédure réglementaire visée à l'article 87, paragraphe 2.

▼**M8**

Article 87 ter

1. Le pouvoir d'adopter des actes délégués conféré à la Commission est soumis aux conditions fixées au présent article.

2. Le pouvoir d'adopter des actes délégués visé à l'article 10 *ter*, paragraphe 1, à l'article 14 -*bis*, paragraphe 9, à l'article 16 *bis*, paragraphe 3, à l'article 16 *ter*, deuxième alinéa, et à l'article 84 *bis*, paragraphe 10, est conféré à la Commission pour une période de cinq ans à compter du 28 janvier 2019. La Commission élabore un rapport relatif à la délégation de pouvoir au plus tard neuf mois avant la fin de la période de cinq ans. La délégation de pouvoir est tacitement prorogée pour des périodes d'une durée identique, sauf si le Parlement européen ou le Conseil s'oppose à cette prorogation trois mois au plus tard avant la fin de chaque période.

3. La délégation de pouvoir visée à l'article 10 *ter*, paragraphe 1, à l'article 14 -*bis*, paragraphe 9, à l'article 16 *bis*, paragraphe 3, à l'article 16 *ter*, deuxième alinéa, et à l'article 84 *bis*, paragraphe 10, peut être révoquée à tout moment par le Parlement européen ou le Conseil. La décision de révocation met fin à la délégation de pouvoir qui y est précisée. La révocation prend effet le jour suivant celui de la publication de ladite décision au *Journal officiel de l'Union européenne* ou à une date ultérieure qui est précisée dans ladite décision. Elle ne porte pas atteinte à la validité des actes délégués déjà en vigueur.

4. Avant l'adoption d'un acte délégué, la Commission consulte les experts désignés par chaque État membre, conformément aux principes définis dans l'accord interinstitutionnel du 13 avril 2016 «Mieux légiférer» ([1]).

5. Aussitôt qu'elle adopte un acte délégué, la Commission le notifie au Parlement européen et au Conseil simultanément.

6. Un acte délégué adopté en vertu de l'article 10 *ter*, paragraphe 1, de l'article 14 -*bis*, paragraphe 9, de l'article 16 *bis*, paragraphe 3, de l'article 16 *ter*, deuxième alinéa, et de l'article 84 *bis*, paragraphe 10, n'entre en vigueur que si le Parlement européen ou le Conseil n'a pas exprimé d'objections dans un délai de trois mois à compter de la notification de cet acte au Parlement européen et au Conseil ou si, avant l'expiration de ce délai, le Parlement européen et le Conseil ont tous deux informé la Commission de leur intention de ne pas exprimer d'objections Ce délai est prolongé de trois mois à l'initiative du Parlement européen ou du Conseil.

([1]) JO L 123 du 12.5.2016, p. 1.

▼**M8**

———————

▼**B**

Article 88

Le règlement (CEE) n° 2309/93 est abrogé.

Les références au règlement abrogé s'entendent comme faites au présent règlement.

Article 89

Les périodes de protection prévues aux articles 14, paragraphe 11, et 39, paragraphe 10, ne s'appliquent pas aux médicaments de référence pour lesquels une demande d'autorisation a été présentée avant la date visée à l'article 90, deuxième alinéa.

Article 90

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Par dérogation au premier alinéa, les titres I, II, III et V s'appliquent à partir du 20 novembre 2005 et le point 3, cinquième et sixième tirets, de l'annexe s'applique à partir du 20 mai 2008.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

▼M8

ANNEXE I

▼B

MÉDICAMENTS DEVANT ÊTRE AUTORISÉS PAR ►M8 L'UNION ◄

1. Médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants:

   — technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant,

   — expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères,

   — méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.

▼M2

1 *bis*. Médicaments de thérapie innovante, tels que définis à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante ([1]).

▼M8

_____

▼B

3. Médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, n'était pas autorisée dans ►M8 l'Union ◄ et dont l'indication thérapeutique est le traitement d'une des affections suivantes:

   — syndrome d'immunodéficience acquise,

   — cancer,

   — maladie neurodégénérative,

   — diabète,

   et à compter du 20 mai 2008:

   — maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires,

   — maladies virales.

▼M2

   Après le 20 mai 2008, la Commission, après avoir consulté l'Agence, peut présenter toute proposition appropriée pour modifier ce point, et le Parlement européen et le Conseil statuent sur ce point conformément au traité.

▼B

4. Médicaments désignés comme des médicaments orphelins conformément au règlement (CE) n° 141/2000.

([1]) JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.

▼**M8**

ANNEXE II

LISTE DES OBLIGATIONS VISÉES À L'ARTICLE 84 *BIS*

1. L'obligation de fournir des renseignements et des documents exhaustifs et exacts dans une demande d'autorisation de mise sur le marché soumise à l'Agence ou en exécution des obligations prévues dans le présent règlement et le règlement (CE) n° 1901/2006, dans la mesure où le non-respect de l'obligation porte sur un point important.

2. L'obligation de respecter les conditions ou restrictions prévues par l'autorisation de mise sur le marché et concernant la délivrance ou l'utilisation du médicament à usage humain concerné, visées à l'article 9, paragraphe 4, point b), et à l'article 10, paragraphe 1, deuxième alinéa.

3. L'obligation de respecter les conditions ou restrictions prévues par l'autorisation de mise sur le marché et concernant l'utilisation sûre et efficace du médicament à usage humain, visées à l'article 9, paragraphe 4, point a *bis)* et points c), c *bis)*, c *ter)* et c *quater*), et à l'article 10, paragraphe 1.

4. L'obligation d'introduire toute modification nécessaire dans les termes de l'autorisation de mise sur le marché pour tenir compte des progrès techniques et scientifiques et faire en sorte que les médicaments à usage humain soient fabriqués et contrôlés selon des méthodes scientifiques généralement acceptées, comme prévu à l'article 16, paragraphe 1.

5. L'obligation de communiquer toute nouvelle information susceptible d'entraîner la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché, toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament à usage humain est mis sur le marché, ou de toute autre information qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques que présente le médicament concerné, comme prévu à l'article 16, paragraphe 2.

6. L'obligation de mettre à jour les informations sur le médicament d'après les connaissances scientifiques les plus récentes, y compris les conclusions et les recommandations de l'évaluation rendues publiques par l'intermédiaire du portail internet européen sur les médicaments, comme prévu à l'article 16, paragraphe 3.

7. L'obligation de fournir, à la demande de l'Agence, toutes données prouvant que le rapport bénéfice/risque reste favorable, comme prévu à l'article 16, paragraphe 3 *bis*.

8. L'obligation de mettre le médicament à usage humain sur le marché conformément au contenu du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice tel qu'il figure dans l'autorisation de mise sur le marché.

9. L'obligation de respecter les conditions visées à l'article 14, paragraphe 8, et à l'article 14 *–bis*.

10. L'obligation de notifier à l'Agence les dates de commercialisation effective et la date à laquelle le médicament à usage humain n'est plus sur le marché, et de communiquer à l'Agence des informations relatives au volume des ventes et au volume des prescriptions du médicament à usage humain, comme prévu à l'article 13, paragraphe 4.

11. L'obligation de mettre en œuvre un système global de pharmacovigilance en vue de s'acquitter des tâches en matière de pharmacovigilance, notamment l'utilisation d'un système de qualité, la gestion du dossier permanent du système de pharmacovigilance et la réalisation d'audits périodiques, conformément à l'article 21 du présent règlement en combinaison avec l'article 104 de la directive 2001/83/CE.

▼**M8**

12. L'obligation de produire, à la demande de l'Agence, une copie du dossier permanent du système de pharmacovigilance, tel que prévu à l'article 16, paragraphe 3 *bis*.

13. L'obligation de mettre en œuvre un système de gestion des risques conformément à l'article 14 *bis* et à l'article 21, paragraphe 2, du présent règlement, en combinaison avec l'article 104, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE et l'article 34, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1901/2006.

14. L'obligation d'enregistrer et de notifier les effets indésirables présumés des médicaments à usage humain, conformément à l'article 28, paragraphe 1, du présent règlement, en liaison avec l'article 107 de la directive 2001/83/CE.

15. L'obligation de présenter des rapports périodiques actualisés de sécurité, conformément à l'article 28, paragraphe 2, du présent règlement, en liaison avec l'article 107 *ter* de la directive 2001/83/CE.

16. L'obligation de procéder à des études après mise sur le marché, notamment des études de sécurité post-autorisation et des études d'efficacité post-autorisation, et de les soumettre pour révision, comme prévu à l'article 10 *bis* du présent règlement et à l'article 34, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1901/2006.

17. L'obligation de veiller à ce que les informations ayant trait à la pharmacovigilance soient présentées de manière objective et ne soient pas trompeuses et d'en informer l'Agence, conformément à l'article 22 du présent règlement et à l'article 106 *bis*, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.

18. L'obligation de respecter les délais pour le commencement ou l'achèvement des mesures fixés dans l'avis de l'Agence sur le report suivant la première autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain concerné et conformément à l'avis définitif visé à l'article 25, paragraphe 5, du règlement (CE) n° 1901/2006.

19. L'obligation de mettre le médicament à usage humain sur le marché dans les deux années suivant la date d'autorisation de l'indication pédiatrique, tel que prévu à l'article 33 du règlement (CE) n° 1901/2006.

20. L'obligation de transférer l'autorisation de mise sur le marché ou d'autoriser un tiers à recourir à la documentation figurant au dossier du médicament à usage humain, comme prévu au premier alinéa de l'article 35 du règlement (CE) n° 1901/2006.

21. L'obligation de soumettre à l'Agence les études pédiatriques, notamment celle d'introduire dans la base européenne de données des informations sur les essais cliniques réalisés dans des pays tiers, conformément à l'article 41, paragraphes 1 et 2, à l'article 45, paragraphe 1, et à l'article 46, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1901/2006.

22. L'obligation de soumettre à l'Agence un rapport annuel, conformément à l'article 34, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 1901/2006, et d'informer l'Agence conformément à l'article 35, deuxième alinéa, dudit règlement.

Annexe 16

EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND FOOD SAFETY DIRECTORATE-GENERAL

Health systems, medical products and innovation

eAF Version Number: 1.26.0.0

Revision 15

NOTICE TO APPLICANTS

Medicinal Products for Human Use

VOLUME 2B
Module 1.2: Administrative information
Application form

September 2021

[1] OJ L 299 of 27.10.2012, p. 1

TABLE OF CONTENTS

DECLARATION AND SIGNATURE

1. TYPE OF APPLICATION
   - 1.1 This application concerns
   - 1.2 Orphan medicinal product information
   - 1.3 Application for a change to existing marketing authorisation leading to an extension as referred to in Annex I of Regulations (EC) no 1234/2008, or any national legislation, where applicable
   - 1.4 This application submitted in accordance with the following Article in Directive 2001/83/EC
   - 1.5 Consideration of this application also requested under the following article in Directive 2001/83/EC or Regulation (EC) N° 726/2004
   - 1.6 Requirements according to Regulation (EC) No 1901/2006 ('Paediatric Regulation')
2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS
   - 2.1 Name(s) and ATC code
   - 2.2 Strength, pharmaceutical form, route of administration, container and pack sizes
   - 2.3 Legal status
   - 2.4 Marketing authorisation holder / Contact persons / Company
   - 2.5 Manufacturers
   - 2.6 Qualitative and quantitative composition
3. SCIENTIFIC ADVICE
4. OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS
   - 4.1 For National/MRP/DCP applications, please complete the following in accordance with Article 8(j)-(l) of Directive 2001/83/EC
   - 4.2 Marketing authorisation applications for the same product in the EEA (same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees").
   - 4.3 For multiple/duplicate applications of the same medicinal product
   - 4.4 Marketing authorisation applications for the same product outside the EEA (i.e from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees". Same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form).
5. ANNEXED DOCUMENTS (where appropriate)

FORM VALIDATION

APPLICATION FORM

SUMMARY OF THE DOSSIER

APPLICATION FORM : ADMINISTRATIVE DATA

For all applications for a marketing authorisation of a medicinal product for human use submitted to (a) the European Medicines Agency under the centralised procedure or (b) a Member State (as well as Iceland, Liechtenstein and Norway) under either a national, mutual recognition procedure or decentralised procedure and for submissions to the European Medicines Agency under the centralised procedure use the electronic Application form available from http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/index.html.

Usually a separate application form for each strength and pharmaceutical form is required.
For centralised procedures a combined application form should be used (information on each pharmaceutical form and strength should be provided successively, where appropriate).

DECLARATION AND SIGNATURE

Product (invented) name

Pharmaceutical form(s): + −

+ −

+ −

Strength:	Units	+ −

For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002

*Note: * for active substances presented in the form of salt or hydrate, the expression of strength should be based on base/active moiety*

Full name of the active substance(s) (including salt or hydrate, if applicable):	+
	−

OK Clear Cancel

Populate data in sections 2.1.2, 2.2.1 and 2.6.1

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct,
please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Applicant

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

Telephone

E-mail

It is hereby confirmed that all existing data which are relevant to the quality, safety and efficacy of the medicinal product have been supplied in the dossier, as appropriate and that such data are not subject to regulatory data exclusivity in the Union.

It is hereby confirmed that fees will be paid/have been paid according to the national/European Union rules**.

On behalf of the applicant

Copy contact details from previous section

Title

First name*

Surname

Function

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct,
please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

Telephone

E-mail

Date

Signatory

* ☐ *Note: please attach letter of authorisation for communication/signing on behalf of the applicant in (Annex 5.4)*

** ☐ *Note: if fees have been paid, attach proof of payment in (Annex 5.1) - see information on fee payments on EMA/CMDh website.*

1. TYPE OF APPLICATION

Note: The following sections should be completed where appropriate.

1.1 THIS APPLICATION CONCERNS

◯ 1.1.1 A CENTRALISED PROCEDURE

(according to Regulation (EC) No 726/2004)

◯ 1.1.2 A MUTUAL RECOGNITION PROCEDURE

(according to Article 28(2) of Directive 2001/83/EC)

◯ 1.1.3 A DECENTRALISED PROCEDURE

(according to Article 28(3) of Directives 2001/83/EC)

◯ 1.1.4 A NATIONAL PROCEDURE

1.2 ORPHAN MEDICINAL PRODUCT DESIGNATION

1.2.1 HAS ORPHAN DESIGNATION BEEN APPLIED FOR THIS MEDICINAL PRODUCT?

◯ Yes ◯ No

1.2.2 INFORMATION RELATING TO ORPHAN MARKET EXCLUSIVITY
Has any medicinal product been designated as an Orphan medicinal product for a condition relating to the indication proposed in this application?

◯ Yes ◯ No

1.3 APPLICATION FOR A CHANGE TO EXISTING MARKETING AUTHORISATION LEADING TO AN EXTENSION AS REFERRED TO IN ANNEX I OF REGULATIONS (EC) NO 1234/2008, OR ANY NATIONAL LEGISLATION , WHERE APPLICABLE?

◯ Yes *(complete sections below and also complete 1.4 + 1.6)* ◯ No *(complete section 1.4 + 1.6)*

1.4 APPLICATION IS SUBMITTED IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/83/EC[2]

Note: Section to be completed for any application, including applications referred to in section 1.3
For further details, refer to Notice of Applicants, Volume 2A, Chapter 1
information on active substance status (new/known) should be provided in section 2.1.2

1.4.1 ◯ Article 8(3) application, (i.e dossier with administrative, quality, pre-clinical and clinical data*)

1.4.2 ☐ **Article 10(1) generic application**

1.4.3 ☐ Article 10(3) hybrid application

1.4.4 ◯ **Article 10(4) similar biological application**

1.4.5 ◯ Article 10a well-established use application

Note: For further details, refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1.
For extensions of bibliographical applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data

1.4.6 ◯ Article 10b fixed combination application

Note: Complete administrative and complete quality, pre-clinical and clinical data on the combination only; for further details refer to Notice of Applicants, Volume 2A, Chapter 1.
For extensions of fixed combination applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data

1.4.7 ◯ Article 10c informed consent application

Note: - Application for a medicinal product possessing the same qualitative and quantitative composition in terms of active substances and the same pharmaceutical form of an authorised product where consent has been given by the existing marketing authorisation holder to use their data in support of this application
- Complete administrative data should be provided with consent to pharmaceutical, preclinical and clinical data
- The authorised product and the informed consent application can have the same or different MAH

1.4.8 ◯ Article 16a Traditional use registration for herbal medicinal product

Note: Complete application
Refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

1.5 CONSIDERATION OF THIS APPLICATION REQUESTED UNDER THE FOLLOWING ARTICLE DIRECTIVE 2001/83/EC OR REGULATION (EC) NO 726/2004[3]

1.5.1 ◯ Conditional Approval

Note: centralised procedure only according to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004 and Commission Regulation (EC) No 507/2006

1.5.2 ◯ Exceptional Circumstances

Note: According to Article 22 of Directive 2001/83/EC and Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004

1.5.3 ☐ Accelerated Review

Note: Centralised procedure only according to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004

1.5.4 ◯ Article 10(1) of Directive 2001/83/EC / Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004

(one year of market protection for a new indication)

1.5.5 ◯ Article 10(5) of Directive 2001/83/EC (one year of data exclusivity for a new indication)

1.5.6 ◯ Article 74(a) of Directive 2001/83/EC (one year of data exclusivity for a change in classification)

1.6 REQUIREMENTS ACCORDING TO REGULATION (EC) No 1901/2006 ('PAEDIATRIC REGULATION')

☐ Sections 1.6.1, 1.6.2 and 1.6.3 not applicable for well-established use, generic, hybrid and bio-similar applications and traditional herbal medicinal products

1.6.1 Does the same[2] applicant hold other marketing authorisation(s) for a medicinal product(s) containing the same active substance(s) in the EEA?

(Note: The notion of 'global marketing authorisation' as stated in Article 6(1) 2nd subparagraph of Directive 2001/83/EC. as amended, should be taken into account for products belonging to the same marketing authorisation holder.
Specific considerations apply if the same active substance is used for the purpose of an orphan and a non-orphan product)

◯ Yes ◯ No (Article 7 of Paediatric Regulation applies) Please complete section 1.6.3

---

[2] *"Same" applicant/marketing authorisation holder: as per the Commission Communication (98/C 299/03) (i.e. belonging to the same mother company or group of companies or which are "licensees")*

1.6.4 ☐ ARTICLE 30 (PUMA) OF THE PAEDIATRIC REGULATION APPLIES TO THIS APPLICATION:

(Note: Also applies to Extension applications of PUMA)

1.6.5 HAS THIS APPLICATION BEEN SUBJECT TO PIP COMPLIANCE VERIFICATION?

◯ Yes ◯ No ◯ Not Applicable

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS

2.1 NAME(S) AND ATC CODE

2.1.1 Proposed (invented) name of the medicinal product in the European Union/Member State/ Iceland/ Liechtenstein/ Norway:

(Value populated from the "Declaration" section.)

☐ If different (invented) names in different Member States are proposed in a mutual recognition or decentralised procedure, these should be listed in (Annex 5.19)

2.1.2 Active substance(s)

*Note: * active substance should be indicated here as full substance. If the substance is included in the product as a salt or hydrate, the corresponding base/active moiety should be indicated in the additional field:*

Name should be based on the following order of priority: INN, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name.*

(The value of the active substances field has been populated from "Declaration" section.)

Full name of the active substance(s) (including salt or hydrate, if applicable)	+
Base/active moiety of the active substance(s) (if different from above)	−

Substance type : (e.g. chemical substance, recombinant biological substance)

For applications submitted in accordance with Art. 8(3) or Art. 10a of Directive 2001/83/EC :

◯ Claim for new active substance(s)

Note: active substance not yet authorised in a medicinal product by a competent authority or by the European Union (for centralised procedure)

☐ *please provide evidence and justification to support the claim of new active substance status in annex 5.23*

◯ Known active substance

2.1.3 Pharmacotherapeutic group (Please use current ATC code)

ATC code

Group

☐ If no ATC code has been assigned, please indicate if an application for ATC code has been made

2.2 STRENGTH, PHARMACEUTICAL FORM, ROUTE OF ADMINISTRATION, CONTAINER AND PACK SIZES

2.2.1 Strength and pharmaceutical form (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

(The values of the following fields have been populated from "Declaration" section.)

Pharmaceutical Form: + −

Strength:	Units

For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002

*Note: * for active substances presented in the form of salt or hydrate, the expression of strength should be based on base/active moiety*

Active substance(s) (as used for expression of strength*)	+

OK Clear Cancel

2.2.2 Route(s) of administration (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

Route of Administration

2.2.3 Container, closure and administration device(s), including description of material from which it is constructed. (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

For each type of pack give:

2.2.3.1 Package size

Note: For mutual recognition and decentralised procedures, all package sizes authorised in the Reference Member State should be listed

Description

For each container give:

Container

Material

Closure

Administration Device

(Note: please also refer to section 2.2.4)

2.2.3.2 Proposed shelf life

For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002

2.2.3.3 Proposed shelf life *(after first opening container)*

For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002

2.2.3.4 Proposed shelf life *(after reconstitution or dilution)*

For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002

2.2.3.5 Proposed storage conditions

2.2.3.6 Proposed storage conditions after first opening

2.2.3.7 Proposed storage conditions after reconstitution or dilution

☐ Attach a list of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see EMA/CMDh website) (Annex 5.17)

2.2.4 Medical devices

Please tick the applicable statement(s) and duplicate section 2.2.4. as needed for each device component used with the medicinal product.

Does this application refer to one or more medical devices within the meaning of Article 2(1) of Regulation (EU) 2017/745 or one or more accessories to a medical device within the meaning of Article 2(2) of Regulation (EU) 2017/745 and meets any one of the following conditions:

a) medical device which incorporates, as an integral part, a medicinal product and the action of that medicinal product is principal and not ancillary to that of the device (Art 1(8), second subparagraph of Regulation (EU) 2017/745)

◯ Yes ◯ No

b) medical device intended to administer a medicinal product where they form a single integral product which is intended exclusively for use in the given combination and which is not reusable (Art 1(9) second subparagraph of Regulation (EU) 2017/745)

◯ Yes ◯ No

Note: in accordance with Annex I, Section 3.2, point 12 to Directive 2001/83/EC as amended by Article 117 of Regulation (EU) 2017/745, conformity of the device part with the general safety and performance requirements of Annex I to Regulation 2017/745 should be demonstrated by providing a manufacturer's EU declaration of conformity, a EU certificate issued by a Notified Body or a Notified Body opinion where applicable.

c) medical device incorporated as integral part of an ATMP (article 2 (d) of Regulation 1394/2007)

◯ Yes ◯ No

d) medical device is co-packaged with the medicinal product.
Note: the device must comply with Regulation (EU) 2017/745 including being CE-marked.

◯ Yes ◯ No

e) medical device which is supplied separately but referenced in the product information of the medicinal product
Note: the device must comply with Regulation (EU) 2017/745, including being CE-marked

◯ Yes ◯ No

2.2.5 Companion diagnostic

2.2.5.1 Is the medicinal product to be used with a companion diagnostic within the meaning of Article 2(7) of Regulation 2017/746?

◯ Yes ◯ No

2.3 LEGAL STATUS

2.3.1 Proposed dispensing/classification

(Classification under Article 1(19) of Directive 2001/83/EC)

☐ Subject to medical prescription *(Complete 2.3.2)*

☐ Not subject to medical prescription *(Complete 2.3.3 & 2.3.4)*

2.3.2 For products subject to medicinal prescription

- ☐ Product on prescription which may be renewed (if applicable)
- ☐ Product on prescription which may not be renewed (if applicable)
- ☐ Product on special prescription*
- ☐ Product on restricted prescription*

(Not all the listed options are available in each Member State. Applicants are invited to indicate which categories they are requesting, however, the Member States reserve the right to apply only those categories provided for in their national legislation)
*Note: *For further information, please refer to Article 71 of Directive 2001/83/EC*

2.3.3 Supply for products not subject to medical prescription

- ☐ Supply through pharmacies only
- ☐ Supply through non-pharmacy outlets and pharmacies (if applicable)

2.3.4 Promotion for products not subject to medical prescription

- ☐ Promotion to health care professionals only
- ☐ Promotion to general public and health care professionals

2.4 MARKETING AUTHORISATION HOLDER / CONTACT PERSONS / COMPANY

2.4.1 Proposed marketing authorisation holder/person legally responsible for placing the product on the market in the European Union/each Member State

◯ Centralised procedure ◯ National procedure including mutual recognition/decentralised procedure

Copy contact details from Declaration Section

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details. If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information: *http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/*

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

Telephone

E-mail

☐ Attach proof of establishment of the applicant/MAH in the EEA (Annex 5.3)

Has SME status been assigned by the EMA?

◯ Yes ◯ No

Proof of payment (when relevant)

Have all relevant fees been prepaid to competent authorities?

◯ Yes (for fees paid, attach proof of payment in) (Annex 5.1)

◯ No

For Member State

Copy address from above address details

For Member State

Billing address (when relevant)

VAT number

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

Telephone

E-mail

Purchase order(PO) number

2.4.2 Person/Company authorised for communication on behalf of the applicant during the procedure in the European Union/ each Member State

Copy contact details from Declaration Section

Title

First name

Surname

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

Telephone

E-mail

☐ If different to 2.4.1 above, attach letter of authorisation (Annex 5.4)

2.4.3 Person/company authorised for communication between the marketing authorisation holder and the competent authorities after authorisation if different from 2.4.2 in European Union/each Member State

Copy contact details from Declaration Section

Title

First name

Surname

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

Telephone

E-mail

☐ If different to 2.4.1 above, attach letter of authorisation (Annex 5.4)

2.4.4 Summary of the applicant pharmacovigilance system

Qualified person in the EEA for Pharmacovigilance

Title

First name

Surname

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

24 H Telephone

E-mail

☐ The above-mentioned qualified person resides[6] and operates in the EEA

☐ The qualified person is registered with Eudravigilance

Pharmacovigilance system master file

Number

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

☐ The Pharmacovigilance system master file location has been registered in Article 57 database

Note: For Risk Management Plan, see module 1, 1.8.2

[6] For the purposes of this application form, a Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance "resides" in the place where he/she makes his/her home, where he/she lives, can be traced, located, identified for all legal and contractual obligations, whether or not it is owned by him/her or he/she is permanently dwelling there.

2.4.5 Scientific service of the MAH in the EEA as referred to in Article 98 of Directive 2001/83/EC (for DCP, MRP and national applications, the contact person in the country where the application is made)

European Union/Member State where application is made

Name of the contact person

Title

First name

Surname

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information: *http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/*

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

Telephone

E-mail

2.5 MANUFACTURERS

Note: ALL manufacturing and control sites mentioned throughout the whole dossier MUST be consistent regarding their names, detailed addresses and activities.

2.5.1 a Authorised manufacturer(s) (or importer(s)) responsible for batch release in the EEA in accordance with Article 40 and Article 51 of Directive 2001/83/EC (as shown in the package leaflet and where applicable in the labelling or Annex II of the Commission Decision):

Do you have a separate admin and manufacturer address? ◯ Yes ◯ No

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name	
Address	
City/Locality/Town/Village	
State	
County	
Postcode	
Country	
Telephone	
Manufacturer Facility E-mail	

Manufacturing Authorisation number

☐ Attach copy of manufacturing authorisation(s) (Annex 5.6)

Or

☐ Enter EudraGDMP document reference number

If available

☐ Attach latest GMP certificate (Annex 5.9)

Or

☐ Enter EudraGDMP document reference number

2.5.1 b Official batch release for Blood products and Vaccines
Details of the Official Medicines Control Laboratory (OMCL) or laboratory designated for the purpose of official batch release (in accordance with Articles 111(1), 113, 114(1)-(2) and 115 of Directive 2001/83/EC as amended)

Laboratory name

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

Telephone

E-mail

2.5.1.1 Contact person in the EEA for product defects and recalls

Title

First name

Surname

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

24 H Telephone:

E-mail

2.5.1.2 Batch control Testing arrangements
Site(s) in the EEA or in countries where an MRA or other European Union arrangements apply, where batch control testing takes place as required by Article 51 of Directive 2001/83/EC:

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

Telephone

E-mail

Brief description of control tests carried out by the laboratory(ies) concerned
(note: please see the `Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information' document, (see pages - Interpretation of the Union Format for Manufacturer/Importer Authorisation): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf

☐ Attach copy of manufacturing authorisation(s) or other proof of GMP compliance (Annex 5.6)

Or

☐ Enter EudraGDMP document reference number

2.5.2 Manufacturer(s) of the medicinal product and site(s) of manufacture:
(Note: including manufacturing sites of any diluent/solvent presented in a separate container but forming part of the medicinal product, quality control/ in-process testing sites, immediate and outer packaging and importer(s). For each site provide the relevant information.)

Do you have a separate admin and manufacturer address? ◯ **Yes** ◯ **No**

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village

State

County

Postcode

Country

Telephone

E-mail

Brief description of functions performed:
(note: please see the `Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information' document, (see pages - Interpretation of the Union Format for Manufacturer/Importer Authorisation): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf

◯ Site(s) is in the EEA: ◯ Site(s) is outside the EEA:

☐ Attach flow chart indicating the sequence and activities of the different sites involved in the manufacturing process, including testing sites (Annex 5.8)

2.5.3 Manufacturer(s) of the active substance(s) and site(s) of manufacture

Note: All manufacturing sites involved the manufacturing process of each source of active substance, including quality control/ in-process testing sites, should be listed. Broker or supplier details alone are not acceptable. For biotech products include all sites of storage of master and working cell bank and preparation of working cell banks when relevant.
For each site provide the relevant information.

(The values of the active substances field has been populated from "Declaration" section, hence no search button available. Please click the drop down button to see the list).

Active Substance	+
	—

Copy contact details from Declaration Section

Do you have a separate admin and manufacturer address? ◯ **Yes** ◯ **No**

Please select organisation from SPOR OMS to autofill address details.
If the organisation is not found or the address details are not correct, please visit the OMS page in the SPOR portal for more information:
http://spor.ema.europa.eu/omswi/#/

Clear Address

Company name

Address

City/Locality/Town/Village	
State	
County	
Postcode	
Country	
Telephone	
E-mail	

Brief description of manufacturing steps performed by manufacturing site:
(note: please see the `Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information' document, (see pages - Interpretation of the Union Format for Manufacturer/Importer Authorisation): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf

☐ Attach flow-chart indicating the sequence and activities of the different sites involved in the manufacturing process, including batch control sites (Annex 5.8)

☐ For each active substance, attach a Qualified Person declaration that the active substance is manufactured in compliance with the principles and guidelines on good manufacturing practice for starting materials (Annex 5.22)

Has the site been inspected for GMP compliance by an EEA authority or by an authority of countries where MRA or other European Union arrangements apply within the terms of agreement?

◯ Yes ◯ No

Has the site been inspected for GMP compliance by any other authority (including those of countries where MRA or other European Union arrangements apply but not within their respective territory)?

◯ Yes ◯ No

Has a Ph.Eur. Certificate of suitability been issued for the active substance(s)?

◯ Yes ◯ No

Is a Active Substance Master File to be used for the active substance(s)?

◯ Yes ◯ No

Is an EMA certificate for a Vaccine Antigen Master File (VAMF) issued or submitted in accordance with Directive 2001/83/EC Annex I, Part III, being used for this MAA?

◯ Yes ◯ No

2.5.4 Contract companies used for all clinical trial(s) (including bioavailability and bioequivalence trials) included in the application or used for the validation of blood product manufacturing processes.
For each contract company, state where analytical tests are performed and where clinical data are collected and give:

2.6 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2.6.1 Qualitative and Quantitative composition in terms of the active substance(s) and the excipient(s)

+ —

Dosage form unit to which quantity the composition refers (e.g. 1 capsule)

Pharmaceutical Form

(The values of the pharmaceutical form, strength and active substances fields have been populated from "Declaration" section.)

+ —

Strength	Units

+ —

List the active substance(s) separately from the excipient(s)

+ —

Clone

Name of active substance	Quantity / Unit	Reference / Monograph Standard	+
For salts and hydrates only, corresponding to (indicate base/active moiety)	*For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002*		— Clone
	For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002		

+ —

Clone

Name of Excipient	Quantity / Unit	Reference / Monograph Standard	+

*Note: * active substance should be indicated first as full substance. If the substance is included in the product as a salt or hydrate, this corresponding base/active moiety should be indicated in the additional field.*

*Name should be based on the following order of priority: INN**, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name*

Details of any overages should not be included in the formulation columns but stated below:

Active Substance	Overage	+

Excipient	Overage	+

2.6.2 List of materials of animal and/or human origin contained or used in the manufacturing process of the medicinal product?

☐ NONE

or specify below:

Name

Function* ☐ AS ☐ EX ☐ R

☐ Animal Origin susceptible to TSE**

☐ Other Animal Origin

☐ Human Origin

☐ Certificate of suitability for TSE

* *AS=active substance, EX=excipient (incl. starting materials used in the manufacture of the active substance/excipient), R=reagent/ culture medium (incl. those used in the preparation of master and working cell banks)*

** *as defined in section 2 (scope) of the CHMP Note for Guidance*

☐ If a Ph. Eur. Certificate of suitability for TSE is available according to the Resolution AP/CSP(99)4 of the Council of Europe attach it in (Annex 5.12)

2.6.3 Is an EMA certificate for a Plasma Master File (PMF) issued or submitted in accordance with Directive 2001/83/EC Annex I, Part III, being used for this MAA?

◯ Yes ◯ No

2.6.4 Does the medicinal product contain or consist of Genetically Modified Organisms (GMOs) within the meaning of Directive 2001/18/EC?

◯ Yes ◯ No

3. SCIENTIFIC ADVICE

3.1 Was there formal scientific advice(s) given by EMA for this medicinal product?

◯ Yes ◯ No

Was there scientific advice(s) given by Member State(s) for this medicinal product?

◯ Yes ◯ No

☐ Attach copy of scientific advice(s) (Annex 5.14)

4. OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

4.1 FOR NATIONAL/MRP/DCP APPLICATIONS, PLEASE COMPLETE THE FOLLOWING IN ACCORDANCE WITH ARTICLE 8(j)-(l) OF DIRECTIVE 2001/83/EC

*Note: * "same product" means same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees".*
*** This is covering applications submitted at an earlier time or in parallel to this application if not already listed under 1.1.2 or 1.1.3*

4.2 MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS FOR THE SAME PRODUCT IN THE EEA (SAME QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION IN ACTIVE SUBSTANCE(S) AND HAVING THE SAME PHARMACEUTICAL FORM FROM APPLICANTS BELONGING TO THE SAME MOTHER COMPANY OR GROUP OF COMPANIES OR WHICH ARE "LICENSEES").

Note: refer to Commission Communications 98/C229/03

- ☐ Authorised
- ☐ Submitted (which are not considered as a multiple/duplicate application - see Section 4.3)
- ☐ Refused
- ☐ Withdrawn (by applicant before authorisation)
- ☐ Withdrawn (by applicant after authorisation)
- ☐ Suspended/revoked (by competent authority)

4.3 FOR MULTIPLE / DUPLICATE APPLICATIONS OF THE SAME MEDICINAL PRODUCT

Multiple/duplicate applications (submitted simultaneously or subsequently to the original product) for:

Name of other product	
Date of application(s)	
Applicant	
Procedure number for MRP/DCP (if applicable)	

☐ Attach copy of letter from Commission services, for centralised procedures only (Annex 5.16)

4.4 MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS FOR THE SAME PRODUCT OUTSIDE THE EEA (I.E. FROM APPLICANTS BELONGING TO THE SAME MOTHER COMPANY OR GROUP OF COMPANIES OR WHICH ARE "LICENSEES". SAME QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION IN THE ACTIVE SUBSTANCE(S) AND HAVING THE SAME PHARMACEUTICAL FORM).

- ☐ Authorised
- ☐ Pending
- ☐ Refused
- ☐ Withdrawn (by applicant before authorisation)
- ☐ Withdrawn (by applicant after authorisation)
- ☐ Suspended/revoked (by competent authority)

5. ANNEXED DOCUMENTS (WHERE APPROPRIATE)

☐ 5.1 Proof of payment

☐ 5.2 Informed consent letter of marketing authorisation holder of authorised medicinal product.

☐ 5.3 Proof of establishment of the applicant in the EEA.

☐ 5.4 Letter of authorisation for communication on behalf of the applicant/MAH.

☐ 5.5 (empty)

☐ 5.6 Manufacturing Authorisation required under Article 40 of Directive 2001/83/EC (or equivalent, outside of the EEA where MRA or other European Union arrangements apply); any proof of authorisation in accordance with Article 8.3(k) of Directive 2001/83/EC.

☐ 5.7 Copy of the "Qualification of SME Status".

☐ 5.8 Flow-chart indicating all manufacturing and control sites involved in the manufacturing process of the medicinal product and the active substance.

☐ 5.9 GMP certificate(s) or other proof of GMP complaince; Where applicable a summary of other GMP inspections performed.

☐ 5.10 Letter(s) of access to Active Substance Master File(s) or copy of Ph.Eur. Certificate(s) of suitability.

☐ 5.11 Copy of written confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/83/EC.

☐ 5.12 Ph. Eur. Certificate(s) of suitability for TSE.

☐ 5.13 Written consent(s) of the competent authorities regarding GMO release in the environment.

☐ 5.14 Scientific Advice given by CHMP and/or by member state(s).

☐ 5.15 Copy of Marketing Authorisation(s) required under Article 8(j)-(L) of Directive 2001/83/EC in the EEA and the equivalent in third countries on request (a photocopy of the pages which give the marketing authorisation number, the date of authorisation and the page which has been signed by the authorising competent authority will suffice).

☐ 5.16 Letter by Commission services regarding multiple applications.

☐ 5.17 List of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see EMA/CMDh websites).

☐ 5.18 Copy of the Orphan Designation Decision.

☐ 5.19 List of proposed (invented) names and marketing authorisation holders in the concerned member states.

☐ 5.20 Copy of EMA certificate for a Vaccine Antigen Master File(VAMF).

☐ 5.21 Copy of EMA certificate for a Plasma Master File (PMF).

☐ 5.22 **For each active substance, attach a declaration(s) from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder in Section 2.5.1 and from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holders (i.e located in EEA) listed in Section 2.5.2 where the active substance is used as a starting material that the active substance is manufactured in compliance with the principles and guidelines of good manufacturing practice for starting materials. Alternatively, such declaration may be signed by one Qualified Person on behalf of all QPs involved (provided this is clearly indicated). The declaration should refer to an audit and the date of the audit.**

☐ 5.23 Evidence and justification to support the claim of new active substance status in the Union for applications based on Article 8(3) of Directive 2001/83/EC.

Note: To include attachments with this form, do not use the paper clip function. Attachments and annexes should be included in the same (eCTD) folder as the application form. For more detailed guidance see the eAF user guidance.

Annexe 17

June 2020
CMDh/080/2005, Rev. 4

Flow chart of the Decentralised Procedure

1. Introduction

This flow chart of the Decentralised Procedure (DCP) is applicable for human medicinal products.

2. Flow Chart

Key aspects of the agreed flow chart include:

- A streamlined procedure with the possibility for shortened approval times in straightforward cases. The DCP is a single procedure that could end at different stages taking into account:
  - Harmonisation of originator SmPCs;
  - The quality of the file;
  - The assessment report;

It is possible to end the procedure at any time point during the procedure if consensus is reached.

Early ending of the procedure is likely for substances where a harmonised SmPC is already available.

- There will be early involvement by the Co-ordination Group to assist in reaching consensus before Day 210 of the procedure, and ahead of the CMDh referral procedure foreseen in the legislation to resolve disagreements.
- Detailed procedural guidance to complement the flow chart has been developed and published by the CMDh.

3. Conclusion

This DCP flow chart has resulted in a simplified, attractive choice of procedure.

Table 1. Flow Chart of the Decentralised Procedure

Pre-procedural Step	
Before Day -14	Applicant discussions with RMS. RMS allocates procedure number. Creation in CTS.
Day –14	Submission of the dossier to the RMS and CMSs. Validation of the application using RMS / CMS validation checklist for human medicinal products in DCP. Positive validation by CMS should only be indicated in CTS, not via e-mail.
Assessment step I	
Day 0	RMS starts the procedure. The CMSs are informed via CTS.
Day 70	RMS forwards the Preliminary Assessment Report (PrAR) (including comments on SmPC, PL and labelling) on the dossier to the CMSs and the applicant.
Until Day 100	CMSs send their comments to the RMS, CMSs and applicant. It may also be sufficient for the CMS to indicate in CTS only in case there are no additional comments.
Until Day 105	Consultation between RMS and CMSs and applicant. If consensus not reached RMS stops the clock to allow applicant to supplement the dossier and respond to the questions.
Clock-stop period	Applicant may send draft responses to the RMS and agrees the date with the RMS for submission of the final response. Applicant sends the final response document to the RMS and CMSs within a period of 3 months, which can be extended by a further 3 months.
Day 106	RMS restarts the procedure following the receipt of a final response or expiry of the agreed clock-stop period if a response has not been received. The CMSs are informed via e-mail and CTS will be updated accordingly.
Assessment step II	
Day 120 (Day 0)	RMS sends the DAR, draft SmPC, draft labelling and draft PL to CMSs and the applicant. The quality assessor at the RMS completes a product surveillance risk assessment template, if applicable. This risk assessment is designed to provide information for post-marketing surveillance analysis by Official Medicines Control Laboratories.
Day 145 (Day 25)	CMSs send comments to RMS, CMSs and the applicant. It may also be sufficient for the CMS to indicate in CTS only in case there are no additional comments.
Day 150 (Day 30)	RMS may close procedure if consensus reached. Proceed to national 30 days step for granting MA.
Day 160	Applicant sends the response document to CMSs and RMS.
Until 180 (Day 60)	If consensus is not reached by day 150, RMS to communicate outstanding issues with applicant, receive any additional clarification, prepare a short report and forward it to the CMSs and the applicant.
Day 195 (at the latest)	A Break-Out Session (BOS) may be held at the European Medicines Agency (or via TC) with the involved MSs to reach consensus on the major outstanding issues.
Between Day 195 and Day 210	RMS consults with the CMSs and the applicant to discuss the remaining comments raised.
Day 210 (Day 90)	If consensus is reached: - In case of positive position from RMS, Closure of the procedure including End of Procedure letter, final Day 210 overview AR, SmPC, labelling and PL, active substance and finished product specifications and proceed to national 30 days step for granting the MA. - In case of negative position from the RMS, closure of the procedure negatively. The End of Procedure letter and final Day 210 overview AR is circulated. If consensus is not reached: In case of negative position from CMS, CMS notify the RMS, the other CMSs, applicant and the secretariat of the CMDh. Referral to the CMDh.
At the latest, within 7 days after Day 210)	If consensus on a positive RMS AR was not reached at day 210, the points of disagreement submitted by CMS will be referred by the RMS to the CMDh for resolution.

Day 270 (at the latest)	Final position adopted by CMDh with referral to CHMP for arbitration in case of unsolved disagreement.
National step	
7 days after close of procedure	Applicant sends high quality national translations of SmPC, labelling and PL to CMSs and RMS.
30 days after close of the procedure	Granting of national marketing authorisation in RMS and CMSs if outcome is positive and there is no referral to the CMDh. (National Agencies will adopt the decision and will issue the marketing authorisation subject to submission of acceptable translations).
30 days after close of CMD referral procedure	Granting of national marketing authorisation in RMS and CMSs if positive conclusion by the CMDh and no referral to the CHMP (National Agencies will adopt the decision and will issue the marketing authorisation subject to submission of acceptable translations).

Annexe 18

October 2022
CMDh/079/2005, Rev.17

Recommendations on submission dates for Applicants of the Decentralised Procedure (DCP)

This document was produced by the Coordination Group (CMDh) in order to facilitate planning of submission dates of new applications going through the decentralised procedure. National holidays have not been taken into account when calculating the latest submission dates given in the Annexes; applicants therefore have to consider this issue to allow 14 calendar days for validation for all Concerned Member States (CMS). Reference is made to the CMDh "Procedural Advice – Validation of MR/Repeat-Use/DC Procedures" and "Decentralised Procedure Member States' Standard Operating Procedure".

The CMDh would strongly advise applicants to discuss a timetable for the procedure with the Reference Member State (RMS) before the dossier is submitted to the CMS(s) and the RMS. This paper is meant as guidance and deviations might be accepted in certain cases provided that all involved parties agree.

The CMDh has decided that the following principles would apply in order to ensure that crucial dates do not fall over the Christmas/New Year period (24th December to 1st January)

i. Validation will not take place in the period 24th December to 1st January. Full 14 calendar days should be allowed outside this period. It might be preferable to split up the validation phase in two schemes, e.g. 7 days before Christmas and 7 days after New Year. Example: Submission on 16th December will allow 7 days of validation before Christmas and 7 days after New Year. The procedure can then be started on 8th January.

ii. Day 70 should not occur between 24th December and 1st January unless agreed with the RMS.

iii. Day 100 to 105 should not occur between 24th December and 1st January.

iv. Day 205 to 210 (day 85-day 90 in Assessment step II) should not occur between 24th December and 1st January.

Furthermore, Day 210 should not occur on a Saturday or a Sunday. Saturdays and Sundays are not highlighted in the annexes but this principle will be considered when the timetable is decided by the RMS.

Annex A provides information about submission dates, start date of the procedure and other important deadlines for Assessment step I within the Decentralised procedure.

Annex B provides information that will enable RMS and the applicant to plan the timetable for Assessment step II within the Decentralised procedure. In Annex B the meeting days of the

Coordination group are accentuated at day 195 (75) of the European assessment process followed by *.

The CMDh would like to draw applicant's attention to the CMDh document "Best Practice Guide on Break-Out Sessions/Hearings for Mutual Recognition and Decentralised Procedures" (current version) if a break-out session is considered during Assessment step II of the procedure.

Used abbreviations and comments, Annex A and B:

PrAR	Preliminary Assessment Report
DAR	Draft Assessment Report
n.a.	Not Applicable
*	Refers to the meeting days of the Coordination Group and the possible dates for break-out sessions (August meetings and third day of the CMDh only if needed)
¤	Indicates that these dates fall between 24th December and 1st January
¤¤	Indicates that the validation is split into two phases

Annex A - Assessment step I

Latest submission date	Start of procedure	Date of PrAR	CMS comments on PrAR	Clock stop
Day -14	Day 0	Day 70	Day 100	Day 105
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
02-01-2023	16-01-2023	27-03-2023	26-04-2023	01-05-2023
03-01-2023	17-01-2023	28-03-2023	27-04-2023	02-05-2023
04-01-2023	18-01-2023	29-03-2023	28-04-2023	03-05-2023
05-01-2023	19-01-2023	30-03-2023	29-04-2023	04-05-2023
06-01-2023	20-01-2023	31-03-2023	30-04-2023	05-05-2023
07-01-2023	21-01-2023	01-04-2023	01-05-2023	06-05-2023
08-01-2023	22-01-2023	02-04-2023	02-05-2023	07-05-2023
09-01-2023	23-01-2023	03-04-2023	03-05-2023	08-05-2023
10-01-2023	24-01-2023	04-04-2023	04-05-2023	09-05-2023
11-01-2023	25-01-2023	05-04-2023	05-05-2023	10-05-2023
12-01-2023	26-01-2023	06-04-2023	06-05-2023	11-05-2023
13-01-2023	27-01-2023	07-04-2023	07-05-2023	12-05-2023
14-01-2023	28-01-2023	08-04-2023	08-05-2023	13-05-2023
15-01-2023	29-01-2023	09-04-2023	09-05-2023	14-05-2023
16-01-2023	30-01-2023	10-04-2023	10-05-2023	15-05-2023
17-01-2023	31-01-2023	11-04-2023	11-05-2023	16-05-2023
18-01-2023	01-02-2023	12-04-2023	12-05-2023	17-05-2023
19-01-2023	02-02-2023	13-04-2023	13-05-2023	18-05-2023
20-01-2023	03-02-2023	14-04-2023	14-05-2023	19-05-2023
21-01-2023	04-02-2023	15-04-2023	15-05-2023	20-05-2023
22-01-2023	05-02-2023	16-04-2023	16-05-2023	21-05-2023
23-01-2023	06-02-2023	17-04-2023	17-05-2023	22-05-2023
24-01-2023	07-02-2023	18-04-2023	18-05-2023	23-05-2023
25-01-2023	08-02-2023	19-04-2023	19-05-2023	24-05-2023
26-01-2023	09-02-2023	20-04-2023	20-05-2023	25-05-2023
27-01-2023	10-02-2023	21-04-2023	21-05-2023	26-05-2023
28-01-2023	11-02-2023	22-04-2023	22-05-2023	27-05-2023
29-01-2023	12-02-2023	23-04-2023	23-05-2023	28-05-2023
30-01-2023	13-02-2023	24-04-2023	24-05-2023	29-05-2023
31-01-2023	14-02-2023	25-04-2023	25-05-2023	30-05-2023
01-02-2023	15-02-2023	26-04-2023	26-05-2023	31-05-2023
02-02-2023	16-02-2023	27-04-2023	27-05-2023	01-06-2023
03-02-2023	17-02-2023	28-04-2023	28-05-2023	02-06-2023
04-02-2023	18-02-2023	29-04-2023	29-05-2023	03-06-2023
05-02-2023	19-02-2023	30-04-2023	30-05-2023	04-06-2023
06-02-2023	20-02-2023	01-05-2023	31-05-2023	05-06-2023
07-02-2023	21-02-2023	02-05-2023	01-06-2023	06-06-2023
08-02-2023	22-02-2023	03-05-2023	02-06-2023	07-06-2023
09-02-2023	23-02-2023	04-05-2023	03-06-2023	08-06-2023

Latest submission date	Start of procedure	Date of PrAR	CMS comments on PrAR	Clock stop
Day -14	Day 0	Day 70	Day 100	Day 105
10-02-2023	24-02-2023	05-05-2023	04-06-2023	09-06-2023
11-02-2023	25-02-2023	06-05-2023	05-06-2023	10-06-2023
12-02-2023	26-02-2023	07-05-2023	06-06-2023	11-06-2023
13-02-2023	27-02-2023	08-05-2023	07-06-2023	12-06-2023
14-02-2023	28-02-2023	09-05-2023	08-06-2023	13-06-2023
15-02-2023	01-03-2023	10-05-2023	09-06-2023	14-06-2023
16-02-2023	02-03-2023	11-05-2023	10-06-2023	15-06-2023
17-02-2023	03-03-2023	12-05-2023	11-06-2023	16-06-2023
18-02-2023	04-03-2023	13-05-2023	12-06-2023	17-06-2023
19-02-2023	05-03-2023	14-05-2023	13-06-2023	18-06-2023
20-02-2023	06-03-2023	15-05-2023	14-06-2023	19-06-2023
21-02-2023	07-03-2023	16-05-2023	15-06-2023	20-06-2023
22-02-2023	08-03-2023	17-05-2023	16-06-2023	21-06-2023
23-02-2023	09-03-2023	18-05-2023	17-06-2023	22-06-2023
24-02-2023	10-03-2023	19-05-2023	18-06-2023	23-06-2023
25-02-2023	11-03-2023	20-05-2023	19-06-2023	24-06-2023
26-02-2023	12-03-2023	21-05-2023	20-06-2023	25-06-2023
27-02-2023	13-03-2023	22-05-2023	21-06-2023	26-06-2023
28-02-2023	14-03-2023	23-05-2023	22-06-2023	27-06-2023
01-03-2023	15-03-2023	24-05-2023	23-06-2023	28-06-2023
02-03-2023	16-03-2023	25-05-2023	24-06-2023	29-06-2023
03-03-2023	17-03-2023	26-05-2023	25-06-2023	30-06-2023
04-03-2023	18-03-2023	27-05-2023	26-06-2023	01-07-2023
05-03-2023	19-03-2023	28-05-2023	27-06-2023	02-07-2023
06-03-2023	20-03-2023	29-05-2023	28-06-2023	03-07-2023
07-03-2023	21-03-2023	30-05-2023	29-06-2023	04-07-2023
08-03-2023	22-03-2023	31-05-2023	30-06-2023	05-07-2023
09-03-2023	23-03-2023	01-06-2023	01-07-2023	06-07-2023
10-03-2023	24-03-2023	02-06-2023	02-07-2023	07-07-2023
11-03-2023	25-03-2023	03-06-2023	03-07-2023	08-07-2023
12-03-2023	26-03-2023	04-06-2023	04-07-2023	09-07-2023
13-03-2023	27-03-2023	05-06-2023	05-07-2023	10-07-2023
14-03-2023	28-03-2023	06-06-2023	06-07-2023	11-07-2023
15-03-2023	29-03-2023	07-06-2023	07-07-2023	12-07-2023
16-03-2023	30-03-2023	08-06-2023	08-07-2023	13-07-2023
17-03-2023	31-03-2023	09-06-2023	09-07-2023	14-07-2023
18-03-2023	01-04-2023	10-06-2023	10-07-2023	15-07-2023
19-03-2023	02-04-2023	11-06-2023	11-07-2023	16-07-2023
20-03-2023	03-04-2023	12-06-2023	12-07-2023	17-07-2023
21-03-2023	04-04-2023	13-06-2023	13-07-2023	18-07-2023
22-03-2023	05-04-2023	14-06-2023	14-07-2023	19-07-2023
23-03-2023	06-04-2023	15-06-2023	15-07-2023	20-07-2023

Latest submission date	Start of procedure	Date of PrAR	CMS comments on PrAR	Clock stop
Day -14	Day 0	Day 70	Day 100	Day 105
24-03-2023	07-04-2023	16-06-2023	16-07-2023	21-07-2023
25-03-2023	08-04-2023	17-06-2023	17-07-2023	22-07-2023
26-03-2023	09-04-2023	18-06-2023	18-07-2023	23-07-2023
27-03-2023	10-04-2023	19-06-2023	19-07-2023	24-07-2023
28-03-2023	11-04-2023	20-06-2023	20-07-2023	25-07-2023
29-03-2023	12-04-2023	21-06-2023	21-07-2023	26-07-2023
30-03-2023	13-04-2023	22-06-2023	22-07-2023	27-07-2023
31-03-2023	14-04-2023	23-06-2023	23-07-2023	28-07-2023
01-04-2023	15-04-2023	24-06-2023	24-07-2023	29-07-2023
02-04-2023	16-04-2023	25-06-2023	25-07-2023	30-07-2023
03-04-2023	17-04-2023	26-06-2023	26-07-2023	31-07-2023
04-04-2023	18-04-2023	27-06-2023	27-07-2023	01-08-2023
05-04-2023	19-04-2023	28-06-2023	28-07-2023	02-08-2023
06-04-2023	20-04-2023	29-06-2023	29-07-2023	03-08-2023
07-04-2023	21-04-2023	30-06-2023	30-07-2023	04-08-2023
08-04-2023	22-04-2023	01-07-2023	31-07-2023	05-08-2023
09-04-2023	23-04-2023	02-07-2023	01-08-2023	06-08-2023
10-04-2023	24-04-2023	03-07-2023	02-08-2023	07-08-2023
11-04-2023	25-04-2023	04-07-2023	03-08-2023	08-08-2023
12-04-2023	26-04-2023	05-07-2023	04-08-2023	09-08-2023
13-04-2023	27-04-2023	06-07-2023	05-08-2023	10-08-2023
14-04-2023	28-04-2023	07-07-2023	06-08-2023	11-08-2023
15-04-2023	29-04-2023	08-07-2023	07-08-2023	12-08-2023
16-04-2023	30-04-2023	09-07-2023	08-08-2023	13-08-2023
17-04-2023	01-05-2023	10-07-2023	09-08-2023	14-08-2023
18-04-2023	02-05-2023	11-07-2023	10-08-2023	15-08-2023
19-04-2023	03-05-2023	12-07-2023	11-08-2023	16-08-2023
20-04-2023	04-05-2023	13-07-2023	12-08-2023	17-08-2023
21-04-2023	05-05-2023	14-07-2023	13-08-2023	18-08-2023
22-04-2023	06-05-2023	15-07-2023	14-08-2023	19-08-2023
23-04-2023	07-05-2023	16-07-2023	15-08-2023	20-08-2023
24-04-2023	08-05-2023	17-07-2023	16-08-2023	21-08-2023
25-04-2023	09-05-2023	18-07-2023	17-08-2023	22-08-2023
26-04-2023	10-05-2023	19-07-2023	18-08-2023	23-08-2023
27-04-2023	11-05-2023	20-07-2023	19-08-2023	24-08-2023
28-04-2023	12-05-2023	21-07-2023	20-08-2023	25-08-2023
29-04-2023	13-05-2023	22-07-2023	21-08-2023	26-08-2023
30-04-2023	14-05-2023	23-07-2023	22-08-2023	27-08-2023
01-05-2023	15-05-2023	24-07-2023	23-08-2023	28-08-2023
02-05-2023	16-05-2023	25-07-2023	24-08-2023	29-08-2023
03-05-2023	17-05-2023	26-07-2023	25-08-2023	30-08-2023
04-05-2023	18-05-2023	27-07-2023	26-08-2023	31-08-2023

Latest submission date	Start of procedure	Date of PrAR	CMS comments on PrAR	Clock stop
Day -14	Day 0	Day 70	Day 100	Day 105
05-05-2023	19-05-2023	28-07-2023	27-08-2023	01-09-2023
06-05-2023	20-05-2023	29-07-2023	28-08-2023	02-09-2023
07-05-2023	21-05-2023	30-07-2023	29-08-2023	03-09-2023
08-05-2023	22-05-2023	31-07-2023	30-08-2023	04-09-2023
09-05-2023	23-05-2023	01-08-2023	31-08-2023	05-09-2023
10-05-2023	24-05-2023	02-08-2023	01-09-2023	06-09-2023
11-05-2023	25-05-2023	03-08-2023	02-09-2023	07-09-2023
12-05-2023	26-05-2023	04-08-2023	03-09-2023	08-09-2023
13-05-2023	27-05-2023	05-08-2023	04-09-2023	09-09-2023
14-05-2023	28-05-2023	06-08-2023	05-09-2023	10-09-2023
15-05-2023	29-05-2023	07-08-2023	06-09-2023	11-09-2023
16-05-2023	30-05-2023	08-08-2023	07-09-2023	12-09-2023
17-05-2023	31-05-2023	09-08-2023	08-09-2023	13-09-2023
18-05-2023	01-06-2023	10-08-2023	09-09-2023	14-09-2023
19-05-2023	02-06-2023	11-08-2023	10-09-2023	15-09-2023
20-05-2023	03-06-2023	12-08-2023	11-09-2023	16-09-2023
21-05-2023	04-06-2023	13-08-2023	12-09-2023	17-09-2023
22-05-2023	05-06-2023	14-08-2023	13-09-2023	18-09-2023
23-05-2023	06-06-2023	15-08-2023	14-09-2023	19-09-2023
24-05-2023	07-06-2023	16-08-2023	15-09-2023	20-09-2023
25-05-2023	08-06-2023	17-08-2023	16-09-2023	21-09-2023
26-05-2023	09-06-2023	18-08-2023	17-09-2023	22-09-2023
27-05-2023	10-06-2023	19-08-2023	18-09-2023	23-09-2023
28-05-2023	11-06-2023	20-08-2023	19-09-2023	24-09-2023
29-05-2023	12-06-2023	21-08-2023	20-09-2023	25-09-2023
30-05-2023	13-06-2023	22-08-2023	21-09-2023	26-09-2023
31-05-2023	14-06-2023	23-08-2023	22-09-2023	27-09-2023
01-06-2023	15-06-2023	24-08-2023	23-09-2023	28-09-2023
02-06-2023	16-06-2023	25-08-2023	24-09-2023	29-09-2023
03-06-2023	17-06-2023	26-08-2023	25-09-2023	30-09-2023
04-06-2023	18-06-2023	27-08-2023	26-09-2023	01-10-2023
05-06-2023	19-06-2023	28-08-2023	27-09-2023	02-10-2023
06-06-2023	20-06-2023	29-08-2023	28-09-2023	03-10-2023
07-06-2023	21-06-2023	30-08-2023	29-09-2023	04-10-2023
08-06-2023	22-06-2023	31-08-2023	30-09-2023	05-10-2023
09-06-2023	23-06-2023	01-09-2023	01-10-2023	06-10-2023
10-06-2023	24-06-2023	02-09-2023	02-10-2023	07-10-2023
11-06-2023	25-06-2023	03-09-2023	03-10-2023	08-10-2023
12-06-2023	26-06-2023	04-09-2023	04-10-2023	09-10-2023
13-06-2023	27-06-2023	05-09-2023	05-10-2023	10-10-2023
14-06-2023	28-06-2023	06-09-2023	06-10-2023	11-10-2023
15-06-2023	29-06-2023	07-09-2023	07-10-2023	12-10-2023

Latest submission date	Start of procedure	Date of PrAR	CMS comments on PrAR	Clock stop
Day -14	Day 0	Day 70	Day 100	Day 105
16-06-2023	30-06-2023	08-09-2023	08-10-2023	13-10-2023
17-06-2023	01-07-2023	09-09-2023	09-10-2023	14-10-2023
18-06-2023	02-07-2023	10-09-2023	10-10-2023	15-10-2023
19-06-2023	03-07-2023	11-09-2023	11-10-2023	16-10-2023
20-06-2023	04-07-2023	12-09-2023	12-10-2023	17-10-2023
21-06-2023	05-07-2023	13-09-2023	13-10-2023	18-10-2023
22-06-2023	06-07-2023	14-09-2023	14-10-2023	19-10-2023
23-06-2023	07-07-2023	15-09-2023	15-10-2023	20-10-2023
24-06-2023	08-07-2023	16-09-2023	16-10-2023	21-10-2023
25-06-2023	09-07-2023	17-09-2023	17-10-2023	22-10-2023
26-06-2023	10-07-2023	18-09-2023	18-10-2023	23-10-2023
27-06-2023	11-07-2023	19-09-2023	19-10-2023	24-10-2023
28-06-2023	12-07-2023	20-09-2023	20-10-2023	25-10-2023
29-06-2023	13-07-2023	21-09-2023	21-10-2023	26-10-2023
30-06-2023	14-07-2023	22-09-2023	22-10-2023	27-10-2023
01-07-2023	15-07-2023	23-09-2023	23-10-2023	28-10-2023
02-07-2023	16-07-2023	24-09-2023	24-10-2023	29-10-2023
03-07-2023	17-07-2023	25-09-2023	25-10-2023	30-10-2023
04-07-2023	18-07-2023	26-09-2023	26-10-2023	31-10-2023
05-07-2023	19-07-2023	27-09-2023	27-10-2023	01-11-2023
06-07-2023	20-07-2023	28-09-2023	28-10-2023	02-11-2023
07-07-2023	21-07-2023	29-09-2023	29-10-2023	03-11-2023
08-07-2023	22-07-2023	30-09-2023	30-10-2023	04-11-2023
09-07-2023	23-07-2023	01-10-2023	31-10-2023	05-11-2023
10-07-2023	24-07-2023	02-10-2023	01-11-2023	06-11-2023
11-07-2023	25-07-2023	03-10-2023	02-11-2023	07-11-2023
12-07-2023	26-07-2023	04-10-2023	03-11-2023	08-11-2023
13-07-2023	27-07-2023	05-10-2023	04-11-2023	09-11-2023
14-07-2023	28-07-2023	06-10-2023	05-11-2023	10-11-2023
15-07-2023	29-07-2023	07-10-2023	06-11-2023	11-11-2023
16-07-2023	30-07-2023	08-10-2023	07-11-2023	12-11-2023
17-07-2023	31-07-2023	09-10-2023	08-11-2023	13-11-2023
18-07-2023	01-08-2023	10-10-2023	09-11-2023	14-11-2023
19-07-2023	02-08-2023	11-10-2023	10-11-2023	15-11-2023
20-07-2023	03-08-2023	12-10-2023	11-11-2023	16-11-2023
21-07-2023	04-08-2023	13-10-2023	12-11-2023	17-11-2023
22-07-2023	05-08-2023	14-10-2023	13-11-2023	18-11-2023
23-07-2023	06-08-2023	15-10-2023	14-11-2023	19-11-2023
24-07-2023	07-08-2023	16-10-2023	15-11-2023	20-11-2023
25-07-2023	08-08-2023	17-10-2023	16-11-2023	21-11-2023
26-07-2023	09-08-2023	18-10-2023	17-11-2023	22-11-2023
27-07-2023	10-08-2023	19-10-2023	18-11-2023	23-11-2023

Latest submission date	Start of procedure	Date of PrAR	CMS comments on PrAR	Clock stop
Day -14	**Day 0**	**Day 70**	**Day 100**	**Day 105**
28-07-2023	11-08-2023	20-10-2023	19-11-2023	24-11-2023
29-07-2023	12-08-2023	21-10-2023	20-11-2023	25-11-2023
30-07-2023	13-08-2023	22-10-2023	21-11-2023	26-11-2023
31-07-2023	14-08-2023	23-10-2023	22-11-2023	27-11-2023
01-08-2023	15-08-2023	24-10-2023	23-11-2023	28-11-2023
02-08-2023	16-08-2023	25-10-2023	24-11-2023	29-11-2023
03-08-2023	17-08-2023	26-10-2023	25-11-2023	30-11-2023
04-08-2023	18-08-2023	27-10-2023	26-11-2023	01-12-2023
05-08-2023	19-08-2023	28-10-2023	27-11-2023	02-12-2023
06-08-2023	20-08-2023	29-10-2023	28-11-2023	03-12-2023
07-08-2023	21-08-2023	30-10-2023	29-11-2023	04-12-2023
08-08-2023	22-08-2023	31-10-2023	30-11-2023	05-12-2023
09-08-2023	23-08-2023	01-11-2023	01-12-2023	06-12-2023
10-08-2023	24-08-2023	02-11-2023	02-12-2023	07-12-2023
11-08-2023	25-08-2023	03-11-2023	03-12-2023	08-12-2023
12-08-2023	26-08-2023	04-11-2023	04-12-2023	09-12-2023
13-08-2023	27-08-2023	05-11-2023	05-12-2023	10-12-2023
14-08-2023	28-08-2023	06-11-2023	06-12-2023	11-12-2023
15-08-2023	29-08-2023	07-11-2023	07-12-2023	12-12-2023
16-08-2023	30-08-2023	08-11-2023	08-12-2023	13-12-2023
17-08-2023	31-08-2023	09-11-2023	09-12-2023	14-12-2023
18-08-2023	01-09-2023	10-11-2023	10-12-2023	15-12-2023
19-08-2023	02-09-2023	11-11-2023	11-12-2023	16-12-2023
20-08-2023	03-09-2023	12-11-2023	12-12-2023	17-12-2023
21-08-2023	04-09-2023	13-11-2023	13-12-2023	18-12-2023
22-08-2023	05-09-2023	14-11-2023	14-12-2023	19-12-2023
23-08-2023	06-09-2023	15-11-2023	15-12-2023	20-12-2023
24-08-2023	07-09-2023	16-11-2023	16-12-2023	21-12-2023
25-08-2023	08-09-2023	17-11-2023	17-12-2023	22-12-2023
26-08-2023	09-09-2023	18-11-2023	18-12-2023	23-12-2023
n.a.	**n.a.**	19-11-2023	19-12-2023	**24-12-2023¤**
n.a.	**n.a.**	20-11-2023	20-12-2023	**25-12-2023**
n.a.	**n.a.**	21-11-2023	21-12-2023	**26-12-2023**
n.a.	**n.a.**	22-11-2023	22-12-2023	**27-12-2023**
n.a.	**n.a.**	23-11-2023	23-12-2023	**28-12-2023**
n.a.	**n.a.**	24-11-2023	**24-12-2023¤**	**29-12-2023**
n.a.	**n.a.**	25-11-2023	**25-12-2023**	**30-12-2023**
n.a.	**n.a.**	26-11-2023	**26-12-2023**	**31-12-2023**
n.a.	**n.a.**	27-11-2023	**27-12-2023**	**01-01-2024**
n.a.	**n.a.**	28-11-2023	**28-12-2023**	02-01-2024
n.a.	**n.a.**	29-11-2023	**29-12-2023**	03-01-2024
n.a.	**n.a.**	30-11-2023	**30-12-2023**	04-01-2024

Latest submission date	Start of procedure	Date of PrAR	CMS comments on PrAR	Clock stop
Day -14	**Day 0**	**Day 70**	**Day 100**	**Day 105**
n.a.	**n.a.**	01-12-2023	**31-12-2023**	05-01-2024
n.a.	**n.a.**	02-12-2023	**01-01-2024**	06-01-2024
10-09-2023	24-09-2023	03-12-2023	02-01-2024	07-01-2024
11-09-2023	25-09-2023	04-12-2023	03-01-2024	08-01-2024
12-09-2023	26-09-2023	05-12-2023	04-01-2024	09-01-2024
13-09-2023	27-09-2023	06-12-2023	05-01-2024	10-01-2024
14-09-2023	28-09-2023	07-12-2023	06-01-2024	11-01-2024
15-09-2023	29-09-2023	08-12-2023	07-01-2024	12-01-2024
16-09-2023	30-09-2023	09-12-2023	08-01-2024	13-01-2024
17-09-2023	01-10-2023	10-12-2023	09-01-2024	14-01-2024
18-09-2023	02-10-2023	11-12-2023	10-01-2024	15-01-2024
19-09-2023	03-10-2023	12-12-2023	11-01-2024	16-01-2024
20-09-2023	04-10-2023	13-12-2023	12-01-2024	17-01-2024
21-09-2023	05-10-2023	14-12-2023	13-01-2024	18-01-2024
22-09-2023	06-10-2023	15-12-2023	14-01-2024	19-01-2024
23-09-2023	07-10-2023	16-12-2023	15-01-2024	20-01-2024
24-09-2023	08-10-2023	17-12-2023	16-01-2024	21-01-2024
25-09-2023	09-10-2023	18-12-2023	17-01-2024	22-01-2024
26-09-2023	10-10-2023	19-12-2023	18-01-2024	23-01-2024
27-09-2023	11-10-2023	20-12-2023	19-01-2024	24-01-2024
28-09-2023	12-10-2023	21-12-2023	20-01-2024	25-01-2024
29-09-2023	13-10-2023	22-12-2023	21-01-2024	26-01-2024
30-09-2023	14-10-2023	23-12-2023	22-01-2024	27-01-2024
n.a.	**n.a.**	**24-12-2023¤**	23-01-2024	28-01-2024
n.a.	**n.a.**	**25-12-2023**	24-01-2024	29-01-2024
n.a.	**n.a.**	**26-12-2023**	25-01-2024	30-01-2024
n.a.	**n.a.**	**27-12-2023**	26-01-2024	31-01-2024
n.a.	**n.a.**	**28-12-2023**	27-01-2024	01-02-2024
n.a.	**n.a.**	**29-12-2023**	28-01-2024	02-02-2024
n.a.	**n.a.**	**30-12-2023**	29-01-2024	03-02-2024
n.a.	**n.a.**	**31-12-2023**	30-01-2024	04-02-2024
n.a.	**n.a.**	**01-01-2024**	31-01-2024	05-02-2024
10-10-2023	24-10-2023	02-01-2024	01-02-2024	06-02-2024
11-10-2023	25-10-2023	03-01-2024	02-02-2024	07-02-2024
12-10-2023	26-10-2023	04-01-2024	03-02-2024	08-02-2024
13-10-2023	27-10-2023	05-01-2024	04-02-2024	09-02-2024
14-10-2023	28-10-2023	06-01-2024	05-02-2024	10-02-2024
15-10-2023	29-10-2023	07-01-2024	06-02-2024	11-02-2024
16-10-2023	30-10-2023	08-01-2024	07-02-2024	12-02-2024
17-10-2023	31-10-2023	09-01-2024	08-02-2024	13-02-2024
18-10-2023	01-11-2023	10-01-2024	09-02-2024	14-02-2024
19-10-2023	02-11-2023	11-01-2024	10-02-2024	15-02-2024

Latest submission date	Start of procedure	Date of PrAR	CMS comments on PrAR	Clock stop
Day -14	Day 0	Day 70	Day 100	Day 105
20-10-2023	03-11-2023	12-01-2024	11-02-2024	16-02-2024
21-10-2023	04-11-2023	13-01-2024	12-02-2024	17-02-2024
22-10-2023	05-11-2023	14-01-2024	13-02-2024	18-02-2024
23-10-2023	06-11-2023	15-01-2024	14-02-2024	19-02-2024
24-10-2023	07-11-2023	16-01-2024	15-02-2024	20-02-2024
25-10-2023	08-11-2023	17-01-2024	16-02-2024	21-02-2024
26-10-2023	09-11-2023	18-01-2024	17-02-2024	22-02-2024
27-10-2023	10-11-2023	19-01-2024	18-02-2024	23-02-2024
28-10-2023	11-11-2023	20-01-2024	19-02-2024	24-02-2024
29-10-2023	12-11-2023	21-01-2024	20-02-2024	25-02-2024
30-10-2023	13-11-2023	22-01-2024	21-02-2024	26-02-2024
31-10-2023	14-11-2023	23-01-2024	22-02-2024	27-02-2024
01-11-2023	15-11-2023	24-01-2024	23-02-2024	28-02-2024
02-11-2023	16-11-2023	25-01-2024	24-02-2024	29-02-2024
03-11-2023	17-11-2023	26-01-2024	25-02-2024	01-03-2024
04-11-2023	18-11-2023	27-01-2024	26-02-2024	02-03-2024
05-11-2023	19-11-2023	28-01-2024	27-02-2024	03-03-2024
06-11-2023	20-11-2023	29-01-2024	28-02-2024	04-03-2024
07-11-2023	21-11-2023	30-01-2024	29-02-2024	05-03-2024
08-11-2023	22-11-2023	31-01-2024	01-03-2024	06-03-2024
09-11-2023	23-11-2023	01-02-2024	02-03-2024	07-03-2024
10-11-2023	24-11-2023	02-02-2024	03-03-2024	08-03-2024
11-11-2023	25-11-2023	03-02-2024	04-03-2024	09-03-2024
12-11-2023	26-11-2023	04-02-2024	05-03-2024	10-03-2024
13-11-2023	27-11-2023	05-02-2024	06-03-2024	11-03-2024
14-11-2023	28-11-2023	06-02-2024	07-03-2024	12-03-2024
15-11-2023	29-11-2023	07-02-2024	08-03-2024	13-03-2024
16-11-2023	30-11-2023	08-02-2024	09-03-2024	14-03-2024
17-11-2023	01-12-2023	09-02-2024	10-03-2024	15-03-2024
18-11-2023	02-12-2023	10-02-2024	11-03-2024	16-03-2024
19-11-2023	03-12-2023	11-02-2024	12-03-2024	17-03-2024
20-11-2023	04-12-2023	12-02-2024	13-03-2024	18-03-2024
21-11-2023	05-12-2023	13-02-2024	14-03-2024	19-03-2024
22-11-2023	06-12-2023	14-02-2024	15-03-2024	20-03-2024
23-11-2023	07-12-2023	15-02-2024	16-03-2024	21-03-2024
24-11-2023	08-12-2023	16-02-2024	17-03-2024	22-03-2024
25-11-2023	09-12-2023	17-02-2024	18-03-2024	23-03-2024
26-11-2023	10-12-2023	18-02-2024	19-03-2024	24-03-2024
27-11-2023	11-12-2023	19-02-2024	20-03-2024	25-03-2024
28-11-2023	12-12-2023	20-02-2024	21-03-2024	26-03-2024
29-11-2023	13-12-2023	21-02-2024	22-03-2024	27-03-2024
30-11-2023	14-12-2023	22-02-2024	23-03-2024	28-03-2024

Latest submission date	Start of procedure	Date of PrAR	CMS comments on PrAR	Clock stop
Day -14	**Day 0**	**Day 70**	**Day 100**	**Day 105**
01-12-2023	15-12-2023	23-02-2024	24-03-2024	29-03-2024
02-12-2023	16-12-2023	24-02-2024	25-03-2024	30-03-2024
03-12-2023	17-12-2023	25-02-2024	26-03-2024	31-03-2024
04-12-2023	18-12-2023	26-02-2024	27-03-2024	01-04-2024
05-12-2023	19-12-2023	27-02-2024	28-03-2024	02-04-2024
06-12-2023	20-12-2023	28-02-2024	29-03-2024	03-04-2024
07-12-2023	21-12-2023	29-02-2024	30-03-2024	04-04-2024
08-12-2023	22-12-2023	01-03-2024	31-03-2024	05-04-2024
09-12-2023	23-12-2023	02-03-2024	01-04-2024	06-04-2024
10-12-2023	**02-01-2024¤¤**	12-03-2024	11-04-2024	16-04-2024
11-12-2023	**03-01-2024**	13-03-2024	12-04-2024	17-04-2024
12-12-2023	**04-01-2024**	14-03-2024	13-04-2024	18-04-2024
13-12-2023	**05-01-2024**	15-03-2024	14-04-2024	19-04-2024
14-12-2023	**06-01-2024**	16-03-2024	15-04-2024	20-04-2024
15-12-2023	**07-01-2024**	17-03-2024	16-04-2024	21-04-2024
16-12-2023	**08-01-2024**	18-03-2024	17-04-2024	22-04-2024
17-12-2023	**09-01-2024**	19-03-2024	18-04-2024	23-04-2024
18-12-2023	**10-01-2024**	20-03-2024	19-04-2024	24-04-2024
19-12-2023	**11-01-2024**	21-03-2024	20-04-2024	25-04-2024
20-12-2023	**12-01-2024**	22-03-2024	21-04-2024	26-04-2024
21-12-2023	**13-01-2024**	23-03-2024	22-04-2024	27-04-2024
22-12-2023	**14-01-2024**	24-03-2024	23-04-2024	28-04-2024
23-12-2023	**15-01-2024**	25-03-2024	24-04-2024	29-04-2024
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**

Annex B - Assessment step II

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
01-01-2023	15-01-2023	09-02-2023	31-03-2023	10-04-2023	15-04-2023
02-01-2023	16-01-2023	10-02-2023	01-04-2023	11-04-2023	16-04-2023
03-01-2023	17-01-2023	11-02-2023	02-04-2023	12-04-2023	17-04-2023
04-01-2023	18-01-2023	12-02-2023	03-04-2023	13-04-2023	18-04-2023
05-01-2023	19-01-2023	13-02-2023	04-04-2023	14-04-2023	19-04-2023
06-01-2023	20-01-2023	14-02-2023	05-04-2023	15-04-2023	20-04-2023
07-01-2023	21-01-2023	15-02-2023	06-04-2023	16-04-2023	21-04-2023
08-01-2023	22-01-2023	16-02-2023	07-04-2023	17-04-2023	22-04-2023
09-01-2023	23-01-2023	17-02-2023	08-04-2023	18-04-2023	23-04-2023
10-01-2023	24-01-2023	18-02-2023	09-04-2023	19-04-2023	24-04-2023
11-01-2023	25-01-2023	19-02-2023	10-04-2023	20-04-2023	25-04-2023
12-01-2023	26-01-2023	20-02-2023	11-04-2023	21-04-2023	26-04-2023
13-01-2023	27-01-2023	21-02-2023	12-04-2023	22-04-2023	27-04-2023
14-01-2023	28-01-2023	22-02-2023	13-04-2023	23-04-2023	28-04-2023
15-01-2023	29-01-2023	23-02-2023	14-04-2023	24-04-2023	29-04-2023
16-01-2023	30-01-2023	24-02-2023	15-04-2023	25-04-2023	30-04-2023
17-01-2023	31-01-2023	25-02-2023	16-04-2023	26-04-2023	01-05-2023
18-01-2023	01-02-2023	26-02-2023	17-04-2023	27-04-2023	02-05-2023
19-01-2023	02-02-2023	27-02-2023	18-04-2023	28-04-2023	03-05-2023
20-01-2023	03-02-2023	28-02-2023	19-04-2023	29-04-2023	04-05-2023
21-01-2023	04-02-2023	01-03-2023	20-04-2023	30-04-2023	05-05-2023
22-01-2023	05-02-2023	02-03-2023	21-04-2023	01-05-2023	06-05-2023
23-01-2023	06-02-2023	03-03-2023	22-04-2023	02-05-2023	07-05-2023
24-01-2023	07-02-2023	04-03-2023	23-04-2023	03-05-2023	08-05-2023
25-01-2023	08-02-2023	05-03-2023	**24-04-2023***	04-05-2023	09-05-2023
26-01-2023	09-02-2023	06-03-2023	**25-04-2023***	05-05-2023	10-05-2023
27-01-2023	10-02-2023	07-03-2023	**26-04-2023***	06-05-2023	11-05-2023
28-01-2023	11-02-2023	08-03-2023	27-04-2023	07-05-2023	12-05-2023
29-01-2023	12-02-2023	09-03-2023	28-04-2023	08-05-2023	13-05-2023
30-01-2023	13-02-2023	10-03-2023	29-04-2023	09-05-2023	14-05-2023
31-01-2023	14-02-2023	11-03-2023	30-04-2023	10-05-2023	15-05-2023
01-02-2023	15-02-2023	12-03-2023	01-05-2023	11-05-2023	16-05-2023
02-02-2023	16-02-2023	13-03-2023	02-05-2023	12-05-2023	17-05-2023
03-02-2023	17-02-2023	14-03-2023	03-05-2023	13-05-2023	18-05-2023
04-02-2023	18-02-2023	15-03-2023	04-05-2023	14-05-2023	19-05-2023
05-02-2023	19-02-2023	16-03-2023	05-05-2023	15-05-2023	20-05-2023
06-02-2023	20-02-2023	17-03-2023	06-05-2023	16-05-2023	21-05-2023
07-02-2023	21-02-2023	18-03-2023	07-05-2023	17-05-2023	22-05-2023
08-02-2023	22-02-2023	19-03-2023	08-05-2023	18-05-2023	23-05-2023

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
09-02-2023	23-02-2023	20-03-2023	09-05-2023	19-05-2023	24-05-2023
10-02-2023	24-02-2023	21-03-2023	10-05-2023	20-05-2023	25-05-2023
11-02-2023	25-02-2023	22-03-2023	11-05-2023	21-05-2023	26-05-2023
12-02-2023	26-02-2023	23-03-2023	12-05-2023	22-05-2023	27-05-2023
13-02-2023	27-02-2023	24-03-2023	13-05-2023	23-05-2023	28-05-2023
14-02-2023	28-02-2023	25-03-2023	14-05-2023	24-05-2023	29-05-2023
15-02-2023	01-03-2023	26-03-2023	15-05-2023	25-05-2023	30-05-2023
16-02-2023	02-03-2023	27-03-2023	16-05-2023	26-05-2023	31-05-2023
17-02-2023	03-03-2023	28-03-2023	17-05-2023	27-05-2023	01-06-2023
18-02-2023	04-03-2023	29-03-2023	18-05-2023	28-05-2023	02-06-2023
19-02-2023	05-03-2023	30-03-2023	19-05-2023	29-05-2023	03-06-2023
20-02-2023	06-03-2023	31-03-2023	20-05-2023	30-05-2023	04-06-2023
21-02-2023	07-03-2023	01-04-2023	21-05-2023	31-05-2023	05-06-2023
22-02-2023	08-03-2023	02-04-2023	22-05-2023	01-06-2023	06-06-2023
23-02-2023	09-03-2023	03-04-2023	**23-05-2023***	02-06-2023	07-06-2023
24-02-2023	10-03-2023	04-04-2023	**24-05-2023***	03-06-2023	08-06-2023
25-02-2023	11-03-2023	05-04-2023	**25-05-2023***	04-06-2023	09-06-2023
26-02-2023	12-03-2023	06-04-2023	26-05-2023	05-06-2023	10-06-2023
27-02-2023	13-03-2023	07-04-2023	27-05-2023	06-06-2023	11-06-2023
28-02-2023	14-03-2023	08-04-2023	28-05-2023	07-06-2023	12-06-2023
01-03-2023	15-03-2023	09-04-2023	29-05-2023	08-06-2023	13-06-2023
02-03-2023	16-03-2023	10-04-2023	30-05-2023	09-06-2023	14-06-2023
03-03-2023	17-03-2023	11-04-2023	31-05-2023	10-06-2023	15-06-2023
04-03-2023	18-03-2023	12-04-2023	01-06-2023	11-06-2023	16-06-2023
05-03-2023	19-03-2023	13-04-2023	02-06-2023	12-06-2023	17-06-2023
06-03-2023	20-03-2023	14-04-2023	03-06-2023	13-06-2023	18-06-2023
07-03-2023	21-03-2023	15-04-2023	04-06-2023	14-06-2023	19-06-2023
08-03-2023	22-03-2023	16-04-2023	05-06-2023	15-06-2023	20-06-2023
09-03-2023	23-03-2023	17-04-2023	06-06-2023	16-06-2023	21-06-2023
10-03-2023	24-03-2023	18-04-2023	07-06-2023	17-06-2023	22-06-2023
11-03-2023	25-03-2023	19-04-2023	08-06-2023	18-06-2023	23-06-2023
12-03-2023	26-03-2023	20-04-2023	09-06-2023	19-06-2023	24-06-2023
13-03-2023	27-03-2023	21-04-2023	10-06-2023	20-06-2023	25-06-2023
14-03-2023	28-03-2023	22-04-2023	11-06-2023	21-06-2023	26-06-2023
15-03-2023	29-03-2023	23-04-2023	12-06-2023	22-06-2023	27-06-2023
16-03-2023	30-03-2023	24-04-2023	13-06-2023	23-06-2023	28-06-2023
17-03-2023	31-03-2023	25-04-2023	14-06-2023	24-06-2023	29-06-2023
18-03-2023	01-04-2023	26-04-2023	15-06-2023	25-06-2023	30-06-2023
19-03-2023	02-04-2023	27-04-2023	16-06-2023	26-06-2023	01-07-2023
20-03-2023	03-04-2023	28-04-2023	17-06-2023	27-06-2023	02-07-2023
21-03-2023	04-04-2023	29-04-2023	18-06-2023	28-06-2023	03-07-2023
22-03-2023	05-04-2023	30-04-2023	19-06-2023	29-06-2023	04-07-2023

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
23-03-2023	06-04-2023	01-05-2023	**20-06-2023***	30-06-2023	05-07-2023
24-03-2023	07-04-2023	02-05-2023	**21-06-2023***	01-07-2023	06-07-2023
25-03-2023	08-04-2023	03-05-2023	**22-06-2023***	02-07-2023	07-07-2023
26-03-2023	09-04-2023	04-05-2023	23-06-2023	03-07-2023	08-07-2023
27-03-2023	10-04-2023	05-05-2023	24-06-2023	04-07-2023	09-07-2023
28-03-2023	11-04-2023	06-05-2023	25-06-2023	05-07-2023	10-07-2023
29-03-2023	12-04-2023	07-05-2023	26-06-2023	06-07-2023	11-07-2023
30-03-2023	13-04-2023	08-05-2023	27-06-2023	07-07-2023	12-07-2023
31-03-2023	14-04-2023	09-05-2023	28-06-2023	08-07-2023	13-07-2023
01-04-2023	15-04-2023	10-05-2023	29-06-2023	09-07-2023	14-07-2023
02-04-2023	16-04-2023	11-05-2023	30-06-2023	10-07-2023	15-07-2023
03-04-2023	17-04-2023	12-05-2023	01-07-2023	11-07-2023	16-07-2023
04-04-2023	18-04-2023	13-05-2023	02-07-2023	12-07-2023	17-07-2023
05-04-2023	19-04-2023	14-05-2023	03-07-2023	13-07-2023	18-07-2023
06-04-2023	20-04-2023	15-05-2023	04-07-2023	14-07-2023	19-07-2023
07-04-2023	21-04-2023	16-05-2023	05-07-2023	15-07-2023	20-07-2023
08-04-2023	22-04-2023	17-05-2023	06-07-2023	16-07-2023	21-07-2023
09-04-2023	23-04-2023	18-05-2023	07-07-2023	17-07-2023	22-07-2023
10-04-2023	24-04-2023	19-05-2023	08-07-2023	18-07-2023	23-07-2023
11-04-2023	25-04-2023	20-05-2023	09-07-2023	19-07-2023	24-07-2023
12-04-2023	26-04-2023	21-05-2023	10-07-2023	20-07-2023	25-07-2023
13-04-2023	27-04-2023	22-05-2023	11-07-2023	21-07-2023	26-07-2023
14-04-2023	28-04-2023	23-05-2023	12-07-2023	22-07-2023	27-07-2023
15-04-2023	29-04-2023	24-05-2023	13-07-2023	23-07-2023	28-07-2023
16-04-2023	30-04-2023	25-05-2023	14-07-2023	24-07-2023	29-07-2023
17-04-2023	01-05-2023	26-05-2023	15-07-2023	25-07-2023	30-07-2023
18-04-2023	02-05-2023	27-05-2023	16-07-2023	26-07-2023	31-07-2023
19-04-2023	03-05-2023	28-05-2023	17-07-2023	27-07-2023	01-08-2023
20-04-2023	04-05-2023	29-05-2023	**18-07-2023***	28-07-2023	02-08-2023
21-04-2023	05-05-2023	30-05-2023	**19-07-2023***	29-07-2023	03-08-2023
22-04-2023	06-05-2023	31-05-2023	**20-07-2023***	30-07-2023	04-08-2023
23-04-2023	07-05-2023	01-06-2023	21-07-2023	31-07-2023	05-08-2023
24-04-2023	08-05-2023	02-06-2023	22-07-2023	01-08-2023	06-08-2023
25-04-2023	09-05-2023	03-06-2023	23-07-2023	02-08-2023	07-08-2023
26-04-2023	10-05-2023	04-06-2023	24-07-2023	03-08-2023	08-08-2023
27-04-2023	11-05-2023	05-06-2023	25-07-2023	04-08-2023	09-08-2023
28-04-2023	12-05-2023	06-06-2023	26-07-2023	05-08-2023	10-08-2023
29-04-2023	13-05-2023	07-06-2023	27-07-2023	06-08-2023	11-08-2023
30-04-2023	14-05-2023	08-06-2023	28-07-2023	07-08-2023	12-08-2023
01-05-2023	15-05-2023	09-06-2023	29-07-2023	08-08-2023	13-08-2023
02-05-2023	16-05-2023	10-06-2023	30-07-2023	09-08-2023	14-08-2023
03-05-2023	17-05-2023	11-06-2023	31-07-2023	10-08-2023	15-08-2023

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
04-05-2023	18-05-2023	12-06-2023	01-08-2023	11-08-2023	16-08-2023
05-05-2023	19-05-2023	13-06-2023	02-08-2023	12-08-2023	17-08-2023
06-05-2023	20-05-2023	14-06-2023	03-08-2023	13-08-2023	18-08-2023
07-05-2023	21-05-2023	15-06-2023	04-08-2023	14-08-2023	19-08-2023
08-05-2023	22-05-2023	16-06-2023	05-08-2023	15-08-2023	20-08-2023
09-05-2023	23-05-2023	17-06-2023	06-08-2023	16-08-2023	21-08-2023
10-05-2023	24-05-2023	18-06-2023	07-08-2023	17-08-2023	22-08-2023
11-05-2023	25-05-2023	19-06-2023	08-08-2023	18-08-2023	23-08-2023
12-05-2023	26-05-2023	20-06-2023	09-08-2023	19-08-2023	24-08-2023
13-05-2023	27-05-2023	21-06-2023	10-08-2023	20-08-2023	25-08-2023
14-05-2023	28-05-2023	22-06-2023	11-08-2023	21-08-2023	26-08-2023
15-05-2023	29-05-2023	23-06-2023	12-08-2023	22-08-2023	27-08-2023
16-05-2023	30-05-2023	24-06-2023	13-08-2023	23-08-2023	28-08-2023
17-05-2023	31-05-2023	25-06-2023	14-08-2023	24-08-2023	29-08-2023
18-05-2023	01-06-2023	26-06-2023	15-08-2023	25-08-2023	30-08-2023
19-05-2023	02-06-2023	27-06-2023	**16-08-2023***	26-08-2023	31-08-2023
20-05-2023	03-06-2023	28-06-2023	**17-08-2023***	27-08-2023	01-09-2023
21-05-2023	04-06-2023	29-06-2023	18-08-2023	28-08-2023	02-09-2023
22-05-2023	05-06-2023	30-06-2023	19-08-2023	29-08-2023	03-09-2023
23-05-2023	06-06-2023	01-07-2023	20-08-2023	30-08-2023	04-09-2023
24-05-2023	07-06-2023	02-07-2023	21-08-2023	31-08-2023	05-09-2023
25-05-2023	08-06-2023	03-07-2023	22-08-2023	01-09-2023	06-09-2023
26-05-2023	09-06-2023	04-07-2023	23-08-2023	02-09-2023	07-09-2023
27-05-2023	10-06-2023	05-07-2023	24-08-2023	03-09-2023	08-09-2023
28-05-2023	11-06-2023	06-07-2023	25-08-2023	04-09-2023	09-09-2023
29-05-2023	12-06-2023	07-07-2023	26-08-2023	05-09-2023	10-09-2023
30-05-2023	13-06-2023	08-07-2023	27-08-2023	06-09-2023	11-09-2023
31-05-2023	14-06-2023	09-07-2023	28-08-2023	07-09-2023	12-09-2023
01-06-2023	15-06-2023	10-07-2023	29-08-2023	08-09-2023	13-09-2023
02-06-2023	16-06-2023	11-07-2023	30-08-2023	09-09-2023	14-09-2023
03-06-2023	17-06-2023	12-07-2023	31-08-2023	10-09-2023	15-09-2023
04-06-2023	18-06-2023	13-07-2023	01-09-2023	11-09-2023	16-09-2023
05-06-2023	19-06-2023	14-07-2023	02-09-2023	12-09-2023	17-09-2023
06-06-2023	20-06-2023	15-07-2023	03-09-2023	13-09-2023	18-09-2023
07-06-2023	21-06-2023	16-07-2023	04-09-2023	14-09-2023	19-09-2023
08-06-2023	22-06-2023	17-07-2023	05-09-2023	15-09-2023	20-09-2023
09-06-2023	23-06-2023	18-07-2023	06-09-2023	16-09-2023	21-09-2023
10-06-2023	24-06-2023	19-07-2023	07-09-2023	17-09-2023	22-09-2023
11-06-2023	25-06-2023	20-07-2023	08-09-2023	18-09-2023	23-09-2023
12-06-2023	26-06-2023	21-07-2023	09-09-2023	19-09-2023	24-09-2023
13-06-2023	27-06-2023	22-07-2023	10-09-2023	20-09-2023	25-09-2023
14-06-2023	28-06-2023	23-07-2023	11-09-2023	21-09-2023	26-09-2023

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
15-06-2023	29-06-2023	24-07-2023	**12-09-2023***	22-09-2023	27-09-2023
16-06-2023	30-06-2023	25-07-2023	**13-09-2023***	23-09-2023	28-09-2023
17-06-2023	01-07-2023	26-07-2023	**14-09-2023***	24-09-2023	29-09-2023
18-06-2023	02-07-2023	27-07-2023	15-09-2023	25-09-2023	30-09-2023
19-06-2023	03-07-2023	28-07-2023	16-09-2023	26-09-2023	01-10-2023
20-06-2023	04-07-2023	29-07-2023	17-09-2023	27-09-2023	02-10-2023
21-06-2023	05-07-2023	30-07-2023	18-09-2023	28-09-2023	03-10-2023
22-06-2023	06-07-2023	31-07-2023	19-09-2023	29-09-2023	04-10-2023
23-06-2023	07-07-2023	01-08-2023	20-09-2023	30-09-2023	05-10-2023
24-06-2023	08-07-2023	02-08-2023	21-09-2023	01-10-2023	06-10-2023
25-06-2023	09-07-2023	03-08-2023	22-09-2023	02-10-2023	07-10-2023
26-06-2023	10-07-2023	04-08-2023	23-09-2023	03-10-2023	08-10-2023
27-06-2023	11-07-2023	05-08-2023	24-09-2023	04-10-2023	09-10-2023
28-06-2023	12-07-2023	06-08-2023	25-09-2023	05-10-2023	10-10-2023
29-06-2023	13-07-2023	07-08-2023	26-09-2023	06-10-2023	11-10-2023
30-06-2023	14-07-2023	08-08-2023	27-09-2023	07-10-2023	12-10-2023
01-07-2023	15-07-2023	09-08-2023	28-09-2023	08-10-2023	13-10-2023
02-07-2023	16-07-2023	10-08-2023	29-09-2023	09-10-2023	14-10-2023
03-07-2023	17-07-2023	11-08-2023	30-09-2023	10-10-2023	15-10-2023
04-07-2023	18-07-2023	12-08-2023	01-10-2023	11-10-2023	16-10-2023
05-07-2023	19-07-2023	13-08-2023	02-10-2023	12-10-2023	17-10-2023
06-07-2023	20-07-2023	14-08-2023	03-10-2023	13-10-2023	18-10-2023
07-07-2023	21-07-2023	15-08-2023	04-10-2023	14-10-2023	19-10-2023
08-07-2023	22-07-2023	16-08-2023	05-10-2023	15-10-2023	20-10-2023
09-07-2023	23-07-2023	17-08-2023	06-10-2023	16-10-2023	21-10-2023
10-07-2023	24-07-2023	18-08-2023	07-10-2023	17-10-2023	22-10-2023
11-07-2023	25-07-2023	19-08-2023	08-10-2023	18-10-2023	23-10-2023
12-07-2023	26-07-2023	20-08-2023	09-10-2023	19-10-2023	24-10-2023
13-07-2023	27-07-2023	21-08-2023	**10-10-2023***	20-10-2023	25-10-2023
14-07-2023	28-07-2023	22-08-2023	**11-10-2023***	21-10-2023	26-10-2023
15-07-2023	29-07-2023	23-08-2023	**12-10-2023***	22-10-2023	27-10-2023
16-07-2023	30-07-2023	24-08-2023	13-10-2023	23-10-2023	28-10-2023
17-07-2023	31-07-2023	25-08-2023	14-10-2023	24-10-2023	29-10-2023
18-07-2023	01-08-2023	26-08-2023	15-10-2023	25-10-2023	30-10-2023
19-07-2023	02-08-2023	27-08-2023	16-10-2023	26-10-2023	31-10-2023
20-07-2023	03-08-2023	28-08-2023	17-10-2023	27-10-2023	01-11-2023
21-07-2023	04-08-2023	29-08-2023	18-10-2023	28-10-2023	02-11-2023
22-07-2023	05-08-2023	30-08-2023	19-10-2023	29-10-2023	03-11-2023
23-07-2023	06-08-2023	31-08-2023	20-10-2023	30-10-2023	04-11-2023
24-07-2023	07-08-2023	01-09-2023	21-10-2023	31-10-2023	05-11-2023
25-07-2023	08-08-2023	02-09-2023	22-10-2023	01-11-2023	06-11-2023
26-07-2023	09-08-2023	03-09-2023	23-10-2023	02-11-2023	07-11-2023

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
27-07-2023	10-08-2023	04-09-2023	24-10-2023	03-11-2023	08-11-2023
28-07-2023	11-08-2023	05-09-2023	25-10-2023	04-11-2023	09-11-2023
29-07-2023	12-08-2023	06-09-2023	26-10-2023	05-11-2023	10-11-2023
30-07-2023	13-08-2023	07-09-2023	27-10-2023	06-11-2023	11-11-2023
31-07-2023	14-08-2023	08-09-2023	28-10-2023	07-11-2023	12-11-2023
01-08-2023	15-08-2023	09-09-2023	29-10-2023	08-11-2023	13-11-2023
02-08-2023	16-08-2023	10-09-2023	30-10-2023	09-11-2023	14-11-2023
03-08-2023	17-08-2023	11-09-2023	31-10-2023	10-11-2023	15-11-2023
04-08-2023	18-08-2023	12-09-2023	01-11-2023	11-11-2023	16-11-2023
05-08-2023	19-08-2023	13-09-2023	02-11-2023	12-11-2023	17-11-2023
06-08-2023	20-08-2023	14-09-2023	03-11-2023	13-11-2023	18-11-2023
07-08-2023	21-08-2023	15-09-2023	04-11-2023	14-11-2023	19-11-2023
08-08-2023	22-08-2023	16-09-2023	05-11-2023	15-11-2023	20-11-2023
09-08-2023	23-08-2023	17-09-2023	06-11-2023	16-11-2023	21-11-2023
10-08-2023	24-08-2023	18-09-2023	**07-11-2023***	17-11-2023	22-11-2023
11-08-2023	25-08-2023	19-09-2023	**08-11-2023***	18-11-2023	23-11-2023
12-08-2023	26-08-2023	20-09-2023	**09-11-2023***	19-11-2023	24-11-2023
13-08-2023	27-08-2023	21-09-2023	10-11-2023	20-11-2023	25-11-2023
14-08-2023	28-08-2023	22-09-2023	11-11-2023	21-11-2023	26-11-2023
15-08-2023	29-08-2023	23-09-2023	12-11-2023	22-11-2023	27-11-2023
16-08-2023	30-08-2023	24-09-2023	13-11-2023	23-11-2023	28-11-2023
17-08-2023	31-08-2023	25-09-2023	14-11-2023	24-11-2023	29-11-2023
18-08-2023	01-09-2023	26-09-2023	15-11-2023	25-11-2023	30-11-2023
19-08-2023	02-09-2023	27-09-2023	16-11-2023	26-11-2023	01-12-2023
20-08-2023	03-09-2023	28-09-2023	17-11-2023	27-11-2023	02-12-2023
21-08-2023	04-09-2023	29-09-2023	18-11-2023	28-11-2023	03-12-2023
22-08-2023	05-09-2023	30-09-2023	19-11-2023	29-11-2023	04-12-2023
23-08-2023	06-09-2023	01-10-2023	20-11-2023	30-11-2023	05-12-2023
24-08-2023	07-09-2023	02-10-2023	21-11-2023	01-12-2023	06-12-2023
25-08-2023	08-09-2023	03-10-2023	22-11-2023	02-12-2023	07-12-2023
26-08-2023	09-09-2023	04-10-2023	23-11-2023	03-12-2023	08-12-2023
27-08-2023	10-09-2023	05-10-2023	24-11-2023	04-12-2023	09-12-2023
28-08-2023	11-09-2023	06-10-2023	25-11-2023	05-12-2023	10-12-2023
29-08-2023	12-09-2023	07-10-2023	26-11-2023	06-12-2023	11-12-2023
30-08-2023	13-09-2023	08-10-2023	27-11-2023	07-12-2023	12-12-2023
31-08-2023	14-09-2023	09-10-2023	28-11-2023	08-12-2023	13-12-2023
01-09-2023	15-09-2023	10-10-2023	29-11-2023	09-12-2023	14-12-2023
02-09-2023	16-09-2023	11-10-2023	30-11-2023	10-12-2023	15-12-2023
03-09-2023	17-09-2023	12-10-2023	01-12-2023	11-12-2023	16-12-2023
04-09-2023	18-09-2023	13-10-2023	02-12-2023	12-12-2023	17-12-2023
05-09-2023	19-09-2023	14-10-2023	03-12-2023	13-12-2023	18-12-2023
06-09-2023	20-09-2023	15-10-2023	04-12-2023	14-12-2023	19-12-2023

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
07-09-2023	21-09-2023	16-10-2023	05-12-2023	15-12-2023	20-12-2023
08-09-2023	22-09-2023	17-10-2023	06-12-2023	16-12-2023	21-12-2023
09-09-2023	23-09-2023	18-10-2023	07-12-2023	17-12-2023	22-12-2023
10-09-2023	24-09-2023	19-10-2023	08-12-2023	18-12-2023	23-12-2023
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	09-12-2023	19-12-2023	**24-12-2023¤**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	10-12-2023	20-12-2023	**25-12-2023**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	11-12-2023	21-12-2023	**26-12-2023**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**12-12-2023***	22-12-2023	**27-12-2023**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**13-12-2023***	23-12-2023	**28-12-2023**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	**14-12-2023***	**24-12-2023¤**	**29-12-2023**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	15-12-2023	**25-12-2023**	**30-12-2023**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	16-12-2023	**26-12-2023**	**31-12-2023**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	17-12-2023	**27-12-2023**	**01-01-2024**
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	18-12-2023	**28-12-2023**	02-01-2024
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	19-12-2023	**29-12-2023**	03-01-2024
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	20-12-2023	**30-12-2023**	04-01-2024
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	21-12-2023	**31-12-2023**	05-01-2024
n.a.	**n.a.**	**n.a.**	22-12-2023	**01-01-2024**	06-01-2024
25-09-2023	09-10-2023	03-11-2023	23-12-2023	02-01-2024	07-01-2024
26-09-2023	10-10-2023	04-11-2023	**24-12-2023¤**	03-01-2024	08-01-2024
27-09-2023	11-10-2023	05-11-2023	**25-12-2023**	04-01-2024	09-01-2024
28-09-2023	12-10-2023	06-11-2023	**26-12-2023**	05-01-2024	10-01-2024
29-09-2023	13-10-2023	07-11-2023	**27-12-2023**	06-01-2024	11-01-2024
30-09-2023	14-10-2023	08-11-2023	**28-12-2023**	07-01-2024	12-01-2024
01-10-2023	15-10-2023	09-11-2023	**29-12-2023**	08-01-2024	13-01-2024
02-10-2023	16-10-2023	10-11-2023	**30-12-2023**	09-01-2024	14-01-2024
03-10-2023	17-10-2023	11-11-2023	**31-12-2023**	10-01-2024	15-01-2024
04-10-2023	18-10-2023	12-11-2023	**01-01-2024**	11-01-2024	16-01-2024
05-10-2023	19-10-2023	13-11-2023	02-01-2024	12-01-2024	17-01-2024
06-10-2023	20-10-2023	14-11-2023	03-01-2024	13-01-2024	18-01-2024
07-10-2023	21-10-2023	15-11-2023	04-01-2024	14-01-2024	19-01-2024
08-10-2023	22-10-2023	16-11-2023	05-01-2024	15-01-2024	20-01-2024
09-10-2023	23-10-2023	17-11-2023	06-01-2024	16-01-2024	21-01-2024
10-10-2023	24-10-2023	18-11-2023	07-01-2024	17-01-2024	22-01-2024
11-10-2023	25-10-2023	19-11-2023	08-01-2024	18-01-2024	23-01-2024
12-10-2023	26-10-2023	20-11-2023	09-01-2024	19-01-2024	24-01-2024
13-10-2023	27-10-2023	21-11-2023	10-01-2024	20-01-2024	25-01-2024
14-10-2023	28-10-2023	22-11-2023	11-01-2024	21-01-2024	26-01-2024
15-10-2023	29-10-2023	23-11-2023	12-01-2024	22-01-2024	27-01-2024
16-10-2023	30-10-2023	24-11-2023	13-01-2024	23-01-2024	28-01-2024
17-10-2023	31-10-2023	25-11-2023	14-01-2024	24-01-2024	29-01-2024
18-10-2023	01-11-2023	26-11-2023	15-01-2024	25-01-2024	30-01-2024

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
19-10-2023	02-11-2023	27-11-2023	16-01-2024	26-01-2024	31-01-2024
20-10-2023	03-11-2023	28-11-2023	17-01-2024	27-01-2024	01-02-2024
21-10-2023	04-11-2023	29-11-2023	18-01-2024	28-01-2024	02-02-2024
22-10-2023	05-11-2023	30-11-2023	19-01-2024	29-01-2024	03-02-2024
23-10-2023	06-11-2023	01-12-2023	20-01-2024	30-01-2024	04-02-2024
24-10-2023	07-11-2023	02-12-2023	21-01-2024	31-01-2024	05-02-2024
25-10-2023	08-11-2023	03-12-2023	22-01-2024	01-02-2024	06-02-2024
26-10-2023	09-11-2023	04-12-2023	**23-01-2024***	02-02-2024	07-02-2024
27-10-2023	10-11-2023	05-12-2023	**24-01-2024***	03-02-2024	08-02-2024
28-10-2023	11-11-2023	06-12-2023	**25-01-2024***	04-02-2024	09-02-2024
29-10-2023	12-11-2023	07-12-2023	26-01-2024	05-02-2024	10-02-2024
30-10-2023	13-11-2023	08-12-2023	27-01-2024	06-02-2024	11-02-2024
31-10-2023	14-11-2023	09-12-2023	28-01-2024	07-02-2024	12-02-2024
01-11-2023	15-11-2023	10-12-2023	29-01-2024	08-02-2024	13-02-2024
02-11-2023	16-11-2023	11-12-2023	30-01-2024	09-02-2024	14-02-2024
03-11-2023	17-11-2023	12-12-2023	31-01-2024	10-02-2024	15-02-2024
04-11-2023	18-11-2023	13-12-2023	01-02-2024	11-02-2024	16-02-2024
05-11-2023	19-11-2023	14-12-2023	02-02-2024	12-02-2024	17-02-2024
06-11-2023	20-11-2023	15-12-2023	03-02-2024	13-02-2024	18-02-2024
07-11-2023	21-11-2023	16-12-2023	04-02-2024	14-02-2024	19-02-2024
08-11-2023	22-11-2023	17-12-2023	05-02-2024	15-02-2024	20-02-2024
09-11-2023	23-11-2023	18-12-2023	06-02-2024	16-02-2024	21-02-2024
10-11-2023	24-11-2023	19-12-2023	07-02-2024	17-02-2024	22-02-2024
11-11-2023	25-11-2023	20-12-2023	08-02-2024	18-02-2024	23-02-2024
12-11-2023	26-11-2023	21-12-2023	09-02-2024	19-02-2024	24-02-2024
13-11-2023	27-11-2023	22-12-2023	10-02-2024	20-02-2024	25-02-2024
14-11-2023	28-11-2023	23-12-2023	11-02-2024	21-02-2024	26-02-2024
15-11-2023	29-11-2023	**24-12-2023¤**	12-02-2024	22-02-2024	27-02-2024
16-11-2023	30-11-2023	**25-12-2023**	13-02-2024	23-02-2024	28-02-2024
17-11-2023	01-12-2023	**26-12-2023**	14-02-2024	24-02-2024	29-02-2024
18-11-2023	02-12-2023	**27-12-2023**	15-02-2024	25-02-2024	01-03-2024
19-11-2023	03-12-2023	**28-12-2023**	16-02-2024	26-02-2024	02-03-2024
20-11-2023	04-12-2023	**29-12-2023**	17-02-2024	27-02-2024	03-03-2024
21-11-2023	05-12-2023	**30-12-2023**	18-02-2024	28-02-2024	04-03-2024
22-11-2023	06-12-2023	**31-12-2023**	19-02-2024	29-02-2024	05-03-2024
23-11-2023	07-12-2023	**01-01-2024**	**20-02-2024***	01-03-2024	06-03-2024
24-11-2023	08-12-2023	02-01-2024	**21-02-2024***	02-03-2024	07-03-2024
25-11-2023	09-12-2023	03-01-2024	**22-02-2024***	03-03-2024	08-03-2024
26-11-2023	10-12-2023	04-01-2024	23-02-2024	04-03-2024	09-03-2024
27-11-2023	11-12-2023	05-01-2024	24-02-2024	05-03-2024	10-03-2024
28-11-2023	12-12-2023	06-01-2024	25-02-2024	06-03-2024	11-03-2024
29-11-2023	13-12-2023	07-01-2024	26-02-2024	07-03-2024	12-03-2024

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
30-11-2023	14-12-2023	08-01-2024	27-02-2024	08-03-2024	13-03-2024
01-12-2023	15-12-2023	09-01-2024	28-02-2024	09-03-2024	14-03-2024
02-12-2023	16-12-2023	10-01-2024	29-02-2024	10-03-2024	15-03-2024
03-12-2023	17-12-2023	11-01-2024	01-03-2024	11-03-2024	16-03-2024
04-12-2023	18-12-2023	12-01-2024	02-03-2024	12-03-2024	17-03-2024
05-12-2023	19-12-2023	13-01-2024	03-03-2024	13-03-2024	18-03-2024
06-12-2023	20-12-2023	14-01-2024	04-03-2024	14-03-2024	19-03-2024
07-12-2023	21-12-2023	15-01-2024	05-03-2024	15-03-2024	20-03-2024
08-12-2023	22-12-2023	16-01-2024	06-03-2024	16-03-2024	21-03-2024
09-12-2023	23-12-2023	17-01-2024	07-03-2024	17-03-2024	22-03-2024
10-12-2023	**24-12-2023¤**	18-01-2024	08-03-2024	18-03-2024	23-03-2024
11-12-2023	**25-12-2023**	19-01-2024	09-03-2024	19-03-2024	24-03-2024
12-12-2023	**26-12-2023**	20-01-2024	10-03-2024	20-03-2024	25-03-2024
13-12-2023	**27-12-2023**	21-01-2024	11-03-2024	21-03-2024	26-03-2024
14-12-2023	**28-12-2023**	22-01-2024	12-03-2024	22-03-2024	27-03-2024
15-12-2023	**29-12-2023**	23-01-2024	13-03-2024	23-03-2024	28-03-2024
16-12-2023	**30-12-2023**	24-01-2024	14-03-2024	24-03-2024	29-03-2024
17-12-2023	**31-12-2023**	25-01-2024	15-03-2024	25-03-2024	30-03-2024
18-12-2023	**01-01-2024**	26-01-2024	16-03-2024	26-03-2024	31-03-2024
19-12-2023	02-01-2024	27-01-2024	17-03-2024	27-03-2024	01-04-2024
20-12-2023	03-01-2024	28-01-2024	18-03-2024	28-03-2024	02-04-2024
21-12-2023	04-01-2024	29-01-2024	**19-03-2024***	29-03-2024	03-04-2024
22-12-2023	05-01-2024	30-01-2024	**20-03-2024***	30-03-2024	04-04-2024
23-12-2023	06-01-2024	31-01-2024	**21-03-2024***	31-03-2024	05-04-2024
24-12-2023	07-01-2024	01-02-2024	22-03-2024	01-04-2024	06-04-2024
25-12-2023	08-01-2024	02-02-2024	23-03-2024	02-04-2024	07-04-2024
26-12-2023	09-01-2024	03-02-2024	24-03-2024	03-04-2024	08-04-2024
27-12-2023	10-01-2024	04-02-2024	25-03-2024	04-04-2024	09-04-2024
28-12-2023	11-01-2024	05-02-2024	26-03-2024	05-04-2024	10-04-2024
29-12-2023	12-01-2024	06-02-2024	27-03-2024	06-04-2024	11-04-2024
30-12-2023	13-01-2024	07-02-2024	28-03-2024	07-04-2024	12-04-2024
31-12-2023	14-01-2024	08-02-2024	29-03-2024	08-04-2024	13-04-2024
01-01-2024	15-01-2024	09-02-2024	30-03-2024	09-04-2024	14-04-2024
02-01-2024	16-01-2024	10-02-2024	31-03-2024	10-04-2024	15-04-2024
03-01-2024	17-01-2024	11-02-2024	01-04-2024	11-04-2024	16-04-2024
04-01-2024	18-01-2024	12-02-2024	02-04-2024	12-04-2024	17-04-2024
05-01-2024	19-01-2024	13-02-2024	03-04-2024	13-04-2024	18-04-2024
06-01-2024	20-01-2024	14-02-2024	04-04-2024	14-04-2024	19-04-2024
07-01-2024	21-01-2024	15-02-2024	05-04-2024	15-04-2024	20-04-2024
08-01-2024	22-01-2024	16-02-2024	06-04-2024	16-04-2024	21-04-2024
09-01-2024	23-01-2024	17-02-2024	07-04-2024	17-04-2024	22-04-2024
10-01-2024	24-01-2024	18-02-2024	08-04-2024	18-04-2024	23-04-2024

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
11-01-2024	25-01-2024	19-02-2024	09-04-2024	19-04-2024	24-04-2024
12-01-2024	26-01-2024	20-02-2024	10-04-2024	20-04-2024	25-04-2024
13-01-2024	27-01-2024	21-02-2024	11-04-2024	21-04-2024	26-04-2024
14-01-2024	28-01-2024	22-02-2024	12-04-2024	22-04-2024	27-04-2024
15-01-2024	29-01-2024	23-02-2024	13-04-2024	23-04-2024	28-04-2024
16-01-2024	30-01-2024	24-02-2024	14-04-2024	24-04-2024	29-04-2024
17-01-2024	31-01-2024	25-02-2024	15-04-2024	25-04-2024	30-04-2024
18-01-2024	01-02-2024	26-02-2024	16-04-2024	26-04-2024	01-05-2024
19-01-2024	02-02-2024	27-02-2024	17-04-2024	27-04-2024	02-05-2024
20-01-2024	03-02-2024	28-02-2024	18-04-2024	28-04-2024	03-05-2024
21-01-2024	04-02-2024	29-02-2024	19-04-2024	29-04-2024	04-05-2024
22-01-2024	05-02-2024	01-03-2024	20-04-2024	30-04-2024	05-05-2024
23-01-2024	06-02-2024	02-03-2024	21-04-2024	01-05-2024	06-05-2024
24-01-2024	07-02-2024	03-03-2024	22-04-2024	02-05-2024	07-05-2024
25-01-2024	08-02-2024	04-03-2024	**23-04-2024***	03-05-2024	08-05-2024
26-01-2024	09-02-2024	05-03-2024	**24-04-2024***	04-05-2024	09-05-2024
27-01-2024	10-02-2024	06-03-2024	**25-04-2024***	05-05-2024	10-05-2024
28-01-2024	11-02-2024	07-03-2024	26-04-2024	06-05-2024	11-05-2024
29-01-2024	12-02-2024	08-03-2024	27-04-2024	07-05-2024	12-05-2024
30-01-2024	13-02-2024	09-03-2024	28-04-2024	08-05-2024	13-05-2024
31-01-2024	14-02-2024	10-03-2024	29-04-2024	09-05-2024	14-05-2024
01-02-2024	15-02-2024	11-03-2024	30-04-2024	10-05-2024	15-05-2024
02-02-2024	16-02-2024	12-03-2024	01-05-2024	11-05-2024	16-05-2024
03-02-2024	17-02-2024	13-03-2024	02-05-2024	12-05-2024	17-05-2024
04-02-2024	18-02-2024	14-03-2024	03-05-2024	13-05-2024	18-05-2024
05-02-2024	19-02-2024	15-03-2024	04-05-2024	14-05-2024	19-05-2024
06-02-2024	20-02-2024	16-03-2024	05-05-2024	15-05-2024	20-05-2024
07-02-2024	21-02-2024	17-03-2024	06-05-2024	16-05-2024	21-05-2024
08-02-2024	22-02-2024	18-03-2024	07-05-2024	17-05-2024	22-05-2024
09-02-2024	23-02-2024	19-03-2024	08-05-2024	18-05-2024	23-05-2024
10-02-2024	24-02-2024	20-03-2024	09-05-2024	19-05-2024	24-05-2024
11-02-2024	25-02-2024	21-03-2024	10-05-2024	20-05-2024	25-05-2024
12-02-2024	26-02-2024	22-03-2024	11-05-2024	21-05-2024	26-05-2024
13-02-2024	27-02-2024	23-03-2024	12-05-2024	22-05-2024	27-05-2024
14-02-2024	28-02-2024	24-03-2024	13-05-2024	23-05-2024	28-05-2024
15-02-2024	29-02-2024	25-03-2024	14-05-2024	24-05-2024	29-05-2024
16-02-2024	01-03-2024	26-03-2024	15-05-2024	25-05-2024	30-05-2024
17-02-2024	02-03-2024	27-03-2024	16-05-2024	26-05-2024	31-05-2024
18-02-2024	03-03-2024	28-03-2024	17-05-2024	27-05-2024	01-06-2024
19-02-2024	04-03-2024	29-03-2024	18-05-2024	28-05-2024	02-06-2024
20-02-2024	05-03-2024	30-03-2024	19-05-2024	29-05-2024	03-06-2024
21-02-2024	06-03-2024	31-03-2024	20-05-2024	30-05-2024	04-06-2024

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
22-02-2024	07-03-2024	01-04-2024	21-05-2024	31-05-2024	05-06-2024
23-02-2024	08-03-2024	02-04-2024	22-05-2024	01-06-2024	06-06-2024
24-02-2024	09-03-2024	03-04-2024	23-05-2024	02-06-2024	07-06-2024
25-02-2024	10-03-2024	04-04-2024	24-05-2024	03-06-2024	08-06-2024
26-02-2024	11-03-2024	05-04-2024	25-05-2024	04-06-2024	09-06-2024
27-02-2024	12-03-2024	06-04-2024	26-05-2024	05-06-2024	10-06-2024
28-02-2024	13-03-2024	07-04-2024	27-05-2024	06-06-2024	11-06-2024
29-02-2024	14-03-2024	08-04-2024	**28-05-2024***	07-06-2024	12-06-2024
01-03-2024	15-03-2024	09-04-2024	**29-05-2024***	08-06-2024	13-06-2024
02-03-2024	16-03-2024	10-04-2024	**30-05-2024***	09-06-2024	14-06-2024
03-03-2024	17-03-2024	11-04-2024	31-05-2024	10-06-2024	15-06-2024
04-03-2024	18-03-2024	12-04-2024	01-06-2024	11-06-2024	16-06-2024
05-03-2024	19-03-2024	13-04-2024	02-06-2024	12-06-2024	17-06-2024
06-03-2024	20-03-2024	14-04-2024	03-06-2024	13-06-2024	18-06-2024
07-03-2024	21-03-2024	15-04-2024	04-06-2024	14-06-2024	19-06-2024
08-03-2024	22-03-2024	16-04-2024	05-06-2024	15-06-2024	20-06-2024
09-03-2024	23-03-2024	17-04-2024	06-06-2024	16-06-2024	21-06-2024
10-03-2024	24-03-2024	18-04-2024	07-06-2024	17-06-2024	22-06-2024
11-03-2024	25-03-2024	19-04-2024	08-06-2024	18-06-2024	23-06-2024
12-03-2024	26-03-2024	20-04-2024	09-06-2024	19-06-2024	24-06-2024
13-03-2024	27-03-2024	21-04-2024	10-06-2024	20-06-2024	25-06-2024
14-03-2024	28-03-2024	22-04-2024	11-06-2024	21-06-2024	26-06-2024
15-03-2024	29-03-2024	23-04-2024	12-06-2024	22-06-2024	27-06-2024
16-03-2024	30-03-2024	24-04-2024	13-06-2024	23-06-2024	28-06-2024
17-03-2024	31-03-2024	25-04-2024	14-06-2024	24-06-2024	29-06-2024
18-03-2024	01-04-2024	26-04-2024	15-06-2024	25-06-2024	30-06-2024
19-03-2024	02-04-2024	27-04-2024	16-06-2024	26-06-2024	01-07-2024
20-03-2024	03-04-2024	28-04-2024	17-06-2024	27-06-2024	02-07-2024
21-03-2024	04-04-2024	29-04-2024	18-06-2024	28-06-2024	03-07-2024
22-03-2024	05-04-2024	30-04-2024	19-06-2024	29-06-2024	04-07-2024
23-03-2024	06-04-2024	01-05-2024	20-06-2024	30-06-2024	05-07-2024
24-03-2024	07-04-2024	02-05-2024	21-06-2024	01-07-2024	06-07-2024
25-03-2024	08-04-2024	03-05-2024	22-06-2024	02-07-2024	07-07-2024
26-03-2024	09-04-2024	04-05-2024	23-06-2024	03-07-2024	08-07-2024
27-03-2024	10-04-2024	05-05-2024	24-06-2024	04-07-2024	09-07-2024
28-03-2024	11-04-2024	06-05-2024	**25-06-2024***	05-07-2024	10-07-2024
29-03-2024	12-04-2024	07-05-2024	**26-06-2024***	06-07-2024	11-07-2024
30-03-2024	13-04-2024	08-05-2024	**27-06-2024***	07-07-2024	12-07-2024
31-03-2024	14-04-2024	09-05-2024	28-06-2024	08-07-2024	13-07-2024
01-04-2024	15-04-2024	10-05-2024	29-06-2024	09-07-2024	14-07-2024
02-04-2024	16-04-2024	11-05-2024	30-06-2024	10-07-2024	15-07-2024
03-04-2024	17-04-2024	12-05-2024	01-07-2024	11-07-2024	16-07-2024

Applicant´s submission of Response	Start of procedure RMS sends DAR	CMS comments on DAR	Possible break-out session	CMS final position	Closure of procedure or referral to CMD
Day 106	**Day 120 (0)**	**Day 145 (25)**	**Day 195 (75)**	**Day 205 (85)**	**Day 210 (90)**
04-04-2024	18-04-2024	13-05-2024	02-07-2024	12-07-2024	17-07-2024
05-04-2024	19-04-2024	14-05-2024	03-07-2024	13-07-2024	18-07-2024
06-04-2024	20-04-2024	15-05-2024	04-07-2024	14-07-2024	19-07-2024
07-04-2024	21-04-2024	16-05-2024	05-07-2024	15-07-2024	20-07-2024
08-04-2024	22-04-2024	17-05-2024	06-07-2024	16-07-2024	21-07-2024
09-04-2024	23-04-2024	18-05-2024	07-07-2024	17-07-2024	22-07-2024
10-04-2024	24-04-2024	19-05-2024	08-07-2024	18-07-2024	23-07-2024
11-04-2024	25-04-2024	20-05-2024	09-07-2024	19-07-2024	24-07-2024
12-04-2024	26-04-2024	21-05-2024	10-07-2024	20-07-2024	25-07-2024
13-04-2024	27-04-2024	22-05-2024	11-07-2024	21-07-2024	26-07-2024
14-04-2024	28-04-2024	23-05-2024	12-07-2024	22-07-2024	27-07-2024
15-04-2024	29-04-2024	24-05-2024	13-07-2024	23-07-2024	28-07-2024
16-04-2024	30-04-2024	25-05-2024	14-07-2024	24-07-2024	29-07-2024
17-04-2024	01-05-2024	26-05-2024	15-07-2024	25-07-2024	30-07-2024
18-04-2024	02-05-2024	27-05-2024	16-07-2024	26-07-2024	31-07-2024
19-04-2024	03-05-2024	28-05-2024	17-07-2024	27-07-2024	01-08-2024
20-04-2024	04-05-2024	29-05-2024	18-07-2024	28-07-2024	02-08-2024
21-04-2024	05-05-2024	30-05-2024	19-07-2024	29-07-2024	03-08-2024
22-04-2024	06-05-2024	31-05-2024	20-07-2024	30-07-2024	04-08-2024
23-04-2024	07-05-2024	01-06-2024	21-07-2024	31-07-2024	05-08-2024
24-04-2024	08-05-2024	02-06-2024	22-07-2024	01-08-2024	06-08-2024
25-04-2024	09-05-2024	03-06-2024	**23-07-2024***	02-08-2024	07-08-2024
26-04-2024	10-05-2024	04-06-2024	**24-07-2024***	03-08-2024	08-08-2024
27-04-2024	11-05-2024	05-06-2024	**25-07-2024***	04-08-2024	09-08-2024
28-04-2024	12-05-2024	06-06-2024	26-07-2024	05-08-2024	10-08-2024
29-04-2024	13-05-2024	07-06-2024	27-07-2024	06-08-2024	11-08-2024
30-04-2024	14-05-2024	08-06-2024	28-07-2024	07-08-2024	12-08-2024

Annexe 19

RECOMMENDATIONS ON MULTIPLE/DUPLICATE APPLICATIONS IN MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES

May 1999
Revision 4, May 2016

This document was produced by the CMD(h) in order to facilitate and harmonise the regulatory issues for submission of multiple applications so called "duplicates" in mutual recognition and decentralised procedures.

For so-called "informed consent" applications (article 10c of Directive 2001/83/EC), when the marketing authorisation holder (MAH) allows use to be made of the pharmaceutical, preclinical and clinical documentation contained in the file on the previously authorised medicinal product, please refer to CMD(h) recommendations on informed consent applications in mutual recognition and decentralised procedures: http://www.hma.eu/91.html.

DEFINITION

As a duplicate is an independent authorised medicinal product, there is no definition of a "duplicate" in the pharmaceutical legislation. However, for practical purpose, a duplicate application is defined by reference to the first application or marketing authorisation as follows:

- same dossier (copy of modules 1, 2, 3, 4 and 5);
- same legal basis according to Directive 2001/83/EC, as amended;
- different tradename;
- same or different applicant/marketing authorisation holder.

GENERAL PRINCIPLES

- According to the European Commission's position – which is shared by all Member States of the EEA - it is legally not acceptable for a Concerned Member State (CMS) to recognise more than once the marketing authorisation granted by the Reference Member State (RMS).

- An application for a duplicate from the same applicant/MAH has to be submitted to the Member State of the initial application/authorisation. In the framework of mutual recognition this is the RMS. Simultaneous or subsequent duplicate applications in another Member State of the EEA has to follow either the DCP or MRP.

- If the applicant is independent from the applicant/MAH of the initial application/authorisation, the duplicate application can be submitted for authorisation in any Member State of the EEA.

- All applications for marketing authorisation have to fulfil the requirements stated in Directive 2001/83/EC, as amended (risk management plan, consultation with target patients groups for the package leaflet etc.); this also applies to duplicates. Therefore, the documentation for the first application referred to has to be in

line with the current legislation before a duplicate application can be submitted.

- Applications for duplicates result in independent marketing authorisations which can be varied independently. However, MAH are strongly encouraged to keep the SPC, PL and labelling of the duplicates harmonised, whenever possible.

SUBMISSION OF DUPLICATE APPLICATIONS

By submitting simultaneously or subsequently duplicate applications, the applicants should indicate in the cover letter and in the Module 1of the dossier:

- that the application is a duplicate;
- that the dossier is identical to the medicinal product taken as reference (first application or marketing authorisation);
- if other duplicate applications are pending or submitted simultaneously. The applicants should indicate the procedure number(s), the RMS and all CMSs and in the case of several applicants, if they are linked or not.

SUNSET CLAUSE

According to Article 24 (4, 5 and 6) of Directive 2001/83/EC, the so-called "sunset clause" applies to medicinal products which are not marketed for a period of three consecutive years, whether originally marketed or not.
The sunset clause should be applied individually to each duplicate marketing authorisation granted by the national competent authorities independently from the initial marketing authorisation.

Following a mutual recognition or decentralised procedure, where a duplicate is not marketed for a consecutive period of three years in the RMS, in order to maintain the marketing authorisation in the CMSs, a change of the RMS should be considered by the MAH (see also CMD(h) position on changing the Reference Member State: http://www.hma.eu/90.html). However, in exceptional circumstances and with justification on public health grounds, the RMS may grant exemptions from the application of the sunset clause.

For more information, a CMD(h) agreement on sunset clause and its application to marketing authorisation granted in more than one Member State is available on the CMD(h) website: http://www.hma.eu/90.html

SPECIFIC SITUATIONS

If the same or different applicants/MAHs wish to obtain several marketing authorisations for the same product in the Member State(s) of EEA, usually for purpose of co-marketing they may submit duplicate applications for marketing authorisations. The position given in this document applies regardless of the legal basis of the application (e.g. generic application, extension application etc.). However, the duplicate application must always have the same legal basis as the first application/marketing authorisation.
Different situations may occur depending on whether the applicant/MAH are the same (or linked) or independent and where the application is submitted.

1. The duplicate application is submitted in the Reference Member State

Irrespective of whether the applicants for the duplicates are the same or independent, the RMS will initiate independent MRPs/DCPs, characterised by different procedure numbers. The CMSs could be different in the first application and in the duplicate application(s).
For purpose of consistency, the RMS should maintain the harmonisation of the product information (SPC, PL and labelling), whenever possible, between the duplicate(s) and the first application and should mention in the final assessment report(s) any differences in the product information of the duplicate(s).

2. The duplicate application is submitted in a Concerned Member State

The situation should be considered differently if the applicants/MAHs are independent or are the same (or linked).

2.1 Applicants/MAHs are independent

A mutual recognition or decentralised procedure is finalised by the first MAH/applicant in several CMSs.
In one of these CMSs, a duplicate application is submitted by a second applicant subsequently through the national (case 1) or decentralised procedure (case 2).
As the two applicants are independent, a national/decentralised application is acceptable in any Member State.
However, in the 1st case, if the second applicant wishes to obtain a marketing authorisation in another Member State(s), a mutual recognition procedure should be initiated.

2.2 Applicants/MAHs are the same or linked

A mutual recognition or decentralised procedure is started by the first MAH/applicant in several CMSs.
In one of these CMSs, a duplicate application is submitted in parallel (or subsequently) to the first application by the same applicant/MAH (or linked applicant/MAH).
As it is not acceptable to recognise more than once the marketing authorisation granted by the RMS and because the MAH are the same or linked, a parallel/subsequent duplicate application is invalid in any Member State.

The MAH should either first obtain a duplicate marketing authorisation in the RMS, then apply for a mutual recognition of the duplicate approved in the RMS or initiate for the duplicate application a decentralised procedure, where the RMS of the initial marketing authorisation is automatically the RMS for the duplicate application.

3. The duplicate application is submitted in Member States where the first authorisation was granted purely nationally before 1998

Before 1st January 1998, a MAH has obtained several national marketing authorisations for the same product in different Member States.
Afterwards, if the same MAH (or linked MAH) wishes to obtain an authorisation for a duplicate application in one of these Member States, different situations may occur:

The MAH can choose either to submit:
- a national duplicate application (case 1) or
- to choose a RMS in order to obtain a duplicate marketing authorisation through a mutual recognition or decentralised procedure (case 2).

However, in the 1st case, if the applicant wishes to obtain a marketing authorisation (for the same duplicate) in another Member State, then the mutual recognition procedure of the first duplicate has to be initiated.

In case of a mixture of national and mutual recognition procedures granted before 1998, a national submission of the first duplicate application is still allowed in any Member State where a national marketing authorisation was granted or in the RMS of the MRP.
However, if the applicant wishes to obtain a marketing authorisation (for the same duplicate) in another Member State, then the mutual recognition procedure of the first duplicate has to be initiated.

Annexe 20

July 2022
Doc. Ref.: CMDh/070/1999/Rev.5

Informed consent applications in mutual recognition and decentralised procedures

Recommendations

Table of contents

1. Introduction 2

2. Legal framework 2

3. Definition of the reference product and informed consent applications ... 2

3.1. The reference product 2

3.2. Informed consent applications 2

4. Dossier requirements 3

5. Guidance for different situations 3

5.1. The reference product is authorised through MRP/DCP 4

5.1.1. *Purely national procedure in the RMS of reference product A* 4

5.1.2. Mutual recognition/Decentralised procedure with same RMS as for reference product A 4

5.1.3. Purely national procedure in a CMS of reference product A – same (or linked) applicant as the MAH of reference product A 4

5.1.4. Purely national procedure in a CMS of reference product A – different applicant compared to the MAH of reference product A 5

5.1.5. Mutual recognition procedure – RMS is the MS mentioned in 5.1.4 5

5.1.6. Decentralised procedure - RMS is a CMS for reference product A 5

5.2. The reference product is authorised through purely national procedure 5

5.2.1. Purely national procedure in one of the Member States 5

5.2.2. Mutual recognition procedure 5

5.2.3. Decentralised procedure 6

6. Maintenance of the dossier following granting of the informed consent marketing authorisation 6

1. Introduction

The scope of this document is to facilitate and harmonise the regulatory issues for submission of informed consent applications in mutual recognition procedure (MRP) and decentralised procedure (DCP).

2. Legal framework

Article 10c of Directive 2001/83/EC as amended:

"Following the granting of a marketing authorisation, the authorisation holder may allow use to be made of the pharmaceutical, preclinical and clinical documentation contained in the file on the medicinal product, with a view to examining subsequent applications relating to other medicinal products possessing the same qualitative and quantitative composition in terms of active substances and the same pharmaceutical form".

Notice to Applicants - Volume 2A, Chapter 1, Section 5.6

"It is a prerequisite for the use of Article 10c that consent has been obtained for all three modules containing the pharmaceutical, preclinical and clinical data. It is not possible to use Article 10c as legal basis for an application consisting of the applicant's own module 3 and for which consent has been given for modules 4 and 5. In such case the legal basis for the application is Article 8(3)."

3. Definition of the reference product and informed consent applications

3.1. The reference product

For the purpose of the mutual recognition procedure and the decentralised procedure, the CMDh has agreed that the reference product is defined by a marketing authorisation holder (MAH) and a marketing authorisation for a medicinal product supported by a complete dossier.

Consequently, the marketing authorisation for the reference product cannot be based on an Article 10 application.

The concept of "reference medicinal product" is laid down by Article 10 of Directive 2001/83/EC as amended and is applicable in case of applications in accordance with Article 10. It does not apply in the context of applications under Article 10c. Therefore, when the term "reference product" is used throughout this guidance it should not be mistaken for "reference medicinal product" in the context of abridged applications according to article 10.

3.2. Informed consent applications

An informed consent application is an application according to Article 10c of Directive 2001/83/EC as amended.

- The marketing authorisation holder for the reference product has consented that the applicant could refer to all three modules containing the pharmaceutical, preclinical and clinical data for the reference product.

- The medicinal product applied for must have the same qualitative and quantitative composition in terms of active substances and the same pharmaceutical form as the reference product.
- It is not possible to use Article 10c for an application with the applicants own data for module 3 and for which consent has been given only for module 4 and 5.
- An informed consent application can only be submitted in Member States where the reference product is already authorised (valid marketing authorisation), i.e. the informed consent application cannot be submitted in parallel to the application for the reference product.
- The authorisation of the informed consent application should follow the same authorisation route as the initial authorisation. Therefore a national, MRP or DCP informed consent application cannot refer to a centralised approved medicinal product cf. Commission Communication 98/C 229/03 and Commission Notice 'Handling of duplicate marketing authorisation applications of pharmaceutical products under Article 82(1) of Regulation (EC) No 726/2004' (2021/C 76/01).
- The applicant for the informed consent product must during the lifetime of the product have permanent access to the references in the documentation for the reference product or be in possession of this information.
- If an Active Substance Master File has been used for the reference product a new letter of access should be included in the application for the informed consent product.
- The applicant could be the same as the marketing authorisation holder for the reference product or not.
- The two products must have different trade names.
- The informed consent application is not legally obliged to cover all pharmaceutical forms/strengths of the reference product.

4. Dossier requirements

The applicant is advised to contact the relevant national competent authorities regarding dossier requirements.

In case other modules than module 1 are submitted according to the requirements of the relevant national competent authorities, these other modules have to be identical with the reference product dossier.

Member states that only require Module 1 accept the submission of Modules 1-5, in case other Member states concerned in the procedure have this as national requirement.

5. Guidance for different situations

In principle, two different situations are possible when an applicant wishes to obtain a marketing authorisation for a product by submitting an application based on article 10c in Directive 2001/83/EC as amended.

For guidance in the situation where the reference product is authorised through MRP/DCP see section 5.1.

For guidance in the situation where the reference product is authorised through purely national procedure see section 5.2.

5.1. The reference product is authorised through MRP/DCP

5.1.1. Purely national procedure in the RMS of reference product A

An informed consent application for A' can be submitted nationally in the Reference Member State for the reference product A.

The MAH could choose to stay nationally with this authorisation in the actual Member State.

5.1.2. Mutual recognition/Decentralised procedure with same RMS as for reference product A

An MRP or a DCP for A' could be initiated with the same Reference Member State as for A in all or some of those Member States, which are Concerned Member States for A.

5.1.3. Purely national procedure in a CMS of reference product A – same (or linked) applicant as the MAH of reference product A

A' is applied for via purely national procedure in a Member State, which is a Concerned Member State for A.

A national procedure cannot be accepted.
According to article 18 of Directive 2001/83/EC, as amended the authority shall reject the application unless it was submitted in compliance with Articles 27 to 39, as A' is possessing the same qualitative and quantitative composition in terms of active substances to A, which is already authorised by the same (or a linked) company in other Member States.

The applicant will have the opportunity to withdraw the application and to submit an application according to article 28 of Directive 2001/83/EC, as amended. However, this will have one of the following consequences:

- Scenario 1: If the applicant withdraws the national application and submits an application for a mutual recognition procedure according to article 28 of Directive 2001/83/EC as amended with a dossier identical to the dossier submitted for A, the application for A' should refer to a marketing authorisation in the Reference Member State for A.

  It is not possible for the Concerned Member State to recognise more than once the marketing authorisation granted for A in the Reference Member State.

- Scenario 2: If the applicant does not withdraw the national application, article 18 of Directive 2001/83/EC as amended has to be triggered and the application will be rejected by the competent Authority.

  When the applicant submits a dossier corresponding to the dossier assessed by the Reference Member State for A, the result will be as described under Scenario 1.

  In the case the applicant does not submit a dossier, which corresponds to the dossier assessed by the Reference Member State, the Concerned Member State could consider the application as invalid.

5.1.4. Purely national procedure in a CMS of reference product A – different applicant compared to the MAH of reference product A

When the applicant is independent of the MAH for the reference product A then informed consent product A' can be applied for nationally in a Member State which is a Concerned Member State for the reference product A, and a marketing authorisation can be granted in this Member State, provided that the A' application has not been submitted/approved in other Member States with the same applicant/MAH.

The MAH could choose to stay nationally with this informed consent authorisation in the actual Member State.

5.1.5. Mutual recognition procedure – following national procedure in a CMS of reference product A

Mutual recognition procedure

A mutual recognition procedure for A' could be initiated with this Member State as Reference Member State (RMS2) for A' in some of those Member States, which were Concerned Member States for the reference product A.

5.1.6. Decentralised procedure - RMS is a CMS for reference product A

Decentralised procedure

Provided that A' hasn't been applied for nationally in a MS, a DCP can be initiated for A' with any of the concerned Member States for A as acting RMS, however it is recommended to use the RMS for A whenever feasible.

Note: In case of a mixture of national and mutual recognition procedures for A before 1998, a national submission of the first informed consent application for A' is possible in any Member State where a marketing authorisation for A was granted, either nationally or following a mutual recognition procedure. The second application for A' will then follow a mutual recognition procedure. Alternatively, a DCP can be initiated for A' with one of the Member States acting as RMS.

5.2. The reference product is authorised through purely national procedure

The reference product is authorised nationally (application submitted before January 1, 1998) in some Member States.

5.2.1. Purely national procedure in one of the Member States

Purely national procedure in one of the Member States

An informed consent application for A' can be submitted nationally in one of the Member States, where A is already authorised.

5.2.2. Mutual recognition procedure

Any subsequent applications for A' in other Member States submitted by the same (or a linked) marketing authorisation holder should follow the mutual recognition procedure.

5.2.3. Decentralised procedure

An informed consent application can be started for A' with one of the Member States where A already is authorised acting as RMS.

It should be confirmed by the applicant that the pharmaceutical, preclinical and clinical documentation in the dossiers for A, which are referred to in the application for A', are identical in the Concerned Member States. If this is not the case the authority in the Concerned Member States could consider the application for A' as invalid.

Note: In case of a mixture of national and mutual recognition procedures for A before 1998, a national submission of the first informed consent application for A' is possible in any Member State where a national marketing authorisation for A was granted or in the Reference Member State for the mutual recognition procedure. The second application for A' will then follow a mutual recognition procedure. Alternatively, a DCP can be initiated for A' with one of the Member States acting as RMS.

6. Maintenance of the dossier following granting of the informed consent marketing authorisation

A marketing authorisation based on an article 10c of the 2001/83/EC Directive informed consent application is considered a stand-alone authorisation.

After the marketing authorisation has been granted, the marketing authorisation holder can make changes to the dossier independently of the reference product dossier. There is no requirement that the two dossiers remain identical after approval of the informed consent application, i.e. the informed consent product (A') can over time deviate from the reference product (A).

For any variations all necessary data needs to be submitted with the variation application and classified according to the Variation classification guideline. It is not sufficient to make reference to the reference product dossier.

For guidance regarding renewal of the informed consent marketing authorisation reference is made to the *CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in the MRP/DCP*.

Annexe 21

COMMISSION
EUROPÉENNE

Bruxelles, le 17.7.2017
C(2017) 5101 (final)

DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 17.7.2017

portant autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain "Blitzima - rituximab" au titre du règlement n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(LE TEXTE EN LANGUE HONGROISE EST LE SEUL FAISANT FOI.)

DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 17.7.2017

portant autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain "Blitzima - rituximab" au titre du règlement n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(LE TEXTE EN LANGUE HONGROISE EST LE SEUL FAISANT FOI.)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments[1], et notamment son article 10, paragraphe 2 et son article 82, paragraphe 1,

vu la demande présentée le 20 mars 2017 par Celltrion Healthcare Hungary Kft. en vertu de l'article 4, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004,

vu l'avis de l'Agence européenne des médicaments, formulé le 18 mai 2017 par le comité des médicaments à usage humain,

considérant ce qui suit:

(1) Le médicament "Blitzima - rituximab" répond aux exigences de 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[2].

(2) Il est également conforme à l'article 82, paragraphe 1, deuxième alinéa, du règlement (CE) no 726/2004 qui dispose que plus d'une demande peut être déposée pour un médicament lorsqu'il existe des raisons objectives et justifiées de santé publique ayant trait à la disponibilité du médicament pour les professionnels de santé et/ou les patients ou pour des raisons de co-marketing.

(3) Il y a lieu dès lors d'autoriser sa mise sur le marché.

(4) Les mesures prévues par la présente décision sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

[1] JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.
[2] JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

A ADOPTÉ LA PRESENTE DECISION:

Article premier

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 726/2004 est octroyée pour le médicament «Blitzima - rituximab», dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision. «Blitzima - rituximab» est inscrit au registre communautaire des médicaments sous le numéro EU/1/17/1205.

Article 2

L'autorisation de mise sur le marché concernant le médicament visé à l'article 1er est soumise au respect des conditions, notamment de fabrication et d'importation, de contrôle et de délivrance, figurant à l'annexe II.

Article 3

L'étiquetage et la notice concernant le médicament visé à l'article 1er doivent être conformes aux conditions figurant à l'annexe III.

Article 4

L'autorisation a une durée de validité de cinq ans à compter de la date de notification de la présente décision.

Article 5

Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410, Magyarország est destinataire de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 17.7.2017

Par la Commission

Xavier PRATS MONNÉ
Directeur général