

RÈGLEMENT (CE) N° 1146/98 DE LA COMMISSION

du 2 juin 1998

modifiant le règlement (CE) n° 541/95 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE ⁽²⁾, et notamment son article 15,

vu la directive 81/851/CEE du Conseil du 28 septembre 1981 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires ⁽³⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 93/40/CEE ⁽⁴⁾, et notamment son article 23,

considérant que, à la suite de l'expérience pratique acquise dans l'application du règlement (CE) n° 541/95 de la Commission ⁽⁵⁾, les modifications appropriées doivent être apportées aux dispositions de ce règlement;

considérant qu'il y a lieu de prévoir une procédure à suivre dans le cas où une autorité nationale compétente impose des mesures de restriction urgentes;

considérant, en outre, qu'il y a lieu de simplifier la procédure de notification pour les modifications mineures et d'introduire certaines modifications dans les annexes de ce règlement;

considérant que les mesures prévues au présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain et du comité permanent des médicaments à usage vétérinaire,

A ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

Le règlement (CE) n° 541/95 de la Commission est modifié comme suit:

1) À l'article 1^{er}, le paragraphe 3 suivant est ajouté:

«3. Lorsque les autorités nationales compétentes imposent des mesures de restriction urgentes provi-

soires au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, celui-ci est obligé de présenter une demande de modification en tenant compte des restrictions en matière de sécurité imposées par les autorités nationales. Cette demande doit être présentée immédiatement aux autorités nationales compétentes en vue de l'application des procédures visées aux articles 6 et 7 du présent règlement. Ce paragraphe est sans préjudice de l'article 15, paragraphe 1, de la directive 75/319/CEE et de l'article 23, paragraphe 1, de la directive 81/851/CEE.»

2) À l'article 4, le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:

«2. L'État membre de référence informe immédiatement tous les autres États membres concernés de la réception de la demande ainsi que de la date de l'engagement de la procédure. L'État membre de référence informe également le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché de la date de l'engagement de la procédure.»

3) Les articles 7 *bis* et 7 *ter* suivants sont insérés après l'article 7:

«Article 7 bis

En raison des spécificités de la fabrication de vaccins antigrippaux humains, les dispositions suivantes sont applicables:

1) Dans les trente jours suivant la date de début de la procédure, les autorités nationales compétentes de l'État membre de référence préparent un rapport d'évaluation sur le dossier pharmaceutique et un projet de décision qui sont adressés aux autres autorités nationales compétentes concernées.

2) Au cours de cette période, l'autorité compétente de l'État membre de référence ne peut envoyer au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'une seule demande de renseignements en complément des informations déjà fournies conformément aux dispositions de l'article 6. Elle en informe les autres autorités nationales compétentes concernées.

3) Dans les douze jours suivant la réception du projet de décision et du rapport d'évaluation, les autres autorités nationales compétentes concernées acceptent ce projet de décision et en informent l'autorité nationale compétente de l'État membre de référence.

⁽¹⁾ JO L 147 du 9. 6. 1975, p. 13.

⁽²⁾ JO L 214 du 24. 8. 1993, p. 22.

⁽³⁾ JO L 317 du 6. 11. 1981, p. 1.

⁽⁴⁾ JO L 214 du 24. 8. 1993, p. 31.

⁽⁵⁾ JO L 55 du 11. 3. 1995, p. 7.

- 4) Les données cliniques et, le cas échéant, celles concernant la stabilité du médicament sont transmises par le demandeur aux autorités compétentes de l'État membre de référence et à celles des autres États membres concernés, au plus tard douze jours après l'expiration du délai fixé au point 3.

L'État membre de référence évalue ces données et prépare un projet de décision finale dans les sept jours suivant la réception des données mentionnées au premier alinéa. Chacune des autres autorités nationales compétentes accepte ce projet de décision et arrête une décision en conformité avec ce projet dans les sept jours qui suivent.

- 5) Si, au cours de la procédure prévue au présent article, une autorité compétente soulève une question de santé publique qu'elle considère comme un obstacle à la reconnaissance mutuelle de la décision à prendre, il est fait référence sans délai aux dispositions de l'article 15, dernier paragraphe, de la directive 75/319/CEE.

Article 7ter

Sans préjudice des dispositions de l'article 7 bis, en cas de situation pandémique dûment reconnue par l'Organisation mondiale de la santé, les autorités nationales compétentes peuvent, à titre exceptionnel et temporaire, considérer la modification comme acceptée après qu'une demande complète a été introduite et avant la fin de la procédure prévue à l'article 7 bis.»

4) À l'annexe I:

— le point A est remplacé par le texte suivant:

«A. Par dérogation, la procédure fixée aux articles 6 et 7 du présent règlement s'applique:

— aux modifications d'importance mineure n^{os} 11, 12, 13, 15 et 16 indiquées ci-dessous et aux modifications d'importance mineure n^{os} 24 et 25 si la méthode de contrôle n'est pas une méthode physico-chimique pour des médicaments entrant dans le champ d'application des directives 89/342/CEE⁽¹⁾, 89/381/CEE⁽²⁾ ou 90/677/CEE⁽³⁾ du Conseil, ou pour des médicaments qui ont été considérés comme relevant de la liste A de la directive 87/22/CEE,

— à toute modification d'importance mineure lorsqu'un site de fabrication doit faire l'objet d'une inspection spécifique.»

— La modification n^o 1 est remplacée par le texte suivant:

«1. *Changement consécutif à une ou plusieurs modifications d'une ou de plusieurs autorisations de fabrication*

Condition générale: l'autorisation de fabrication modifiée doit être soumise à l'autorité compétente.

— Changement du nom d'un fabricant du médicament

Condition à remplir: le site de fabrication doit rester le même.

— Changement du ou des sites de fabrication pour une partie ou la totalité de la fabrication du médicament

Condition à remplir: pas de changement du procédé de fabrication ou des spécifications, y compris les méthodes d'essai.

— Retrait de l'autorisation de fabrication pour un site de fabrication.»

— La modification n^o 5 est remplacée par le texte suivant:

«5. *Modification du système de coloration du produit [addition, suppression ou remplacement de colorant(s)]*

Condition à remplir: mêmes caractéristiques fonctionnelles, pas de changement du profil de dissolution pour les produits se présentant sous forme solide. Tout ajustement mineur de la préparation en vue de maintenir le poids total doit être effectué à l'aide d'un excipient qui constitue déjà une part importante de la préparation.»

— La modification n^o 6 est remplacée par le texte suivant:

«6. *Modification du système d'aromatisation du produit [addition, suppression ou remplacement d'arôme(s)]*

Condition à remplir: l'arôme proposé doit être conforme aux dispositions de la directive 88/388/CEE. Tout ajustement mineur de la préparation en vue de maintenir le poids total doit être effectué à l'aide d'un excipient qui constitue déjà une part importante de la préparation.»

— Après la modification n^o 10, le texte suivant est inséré,

«10 bis. *Addition ou remplacement d'un doseur pour les formes liquides administrées par voie orale et pour d'autres formes de dosage*

Condition à remplir: la taille et, le cas échéant, l'exactitude du doseur proposé doivent être compatibles avec la posologie approuvée.»

— Après la modification n^o 11, le texte suivant est inséré:

«11 bis. *Changement du nom d'un fabricant du principe actif*

Condition à remplir: le fabricant du principe actif doit rester le même.

11 *ter*. *Changement de fournisseur d'une substance intermédiaire utilisée dans la fabrication du principe actif*

Condition à remplir: les spécifications, la synthèse et les méthodes de contrôle de la qualité sont les mêmes que celles déjà approuvées.»

- Après la modification n° 12, le texte suivant est ajouté:

«Condition alternative: "... ou un certificat de conformité à la pharmacopée européenne est présenté.»

12 *bis*. *Changement des spécifications des matières premières ou des substances intermédiaires utilisées dans la fabrication du principe actif*

Condition à remplir: les spécifications doivent être resserrées ou de nouveaux essais et de nouvelles limites ajoutés.»

- Après la modification n° 15, le texte suivant est ajouté:

«15 *bis*. *Changement des contrôles effectués pendant la fabrication du produit*

Condition à remplir: les spécifications doivent être resserrées ou de nouveaux essais et nouvelles limites ajoutées.»

- Après la modification n° 20, le texte suivant est ajouté:

«20 *bis*. *Prolongation de la durée de conservation ou de la stabilité du principe actif*

Condition à remplir: des études de stabilité ont été réalisées selon le protocole qui a été approuvé au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché; ces études doivent montrer que les spécifications approuvées en matière de stabilité sont toujours respectées.»

- Après la modification n° 24, le texte suivant est ajouté:

«24 *bis*. *Changement de la procédure d'essai pour une matière première ou une substance intermédiaire utilisée dans la fabrication du principe actif*

Condition à remplir: les résultats de la validation de la méthode doivent montrer que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à la procédure précédente. Les spécifications ne sont pas modifiées.»

- La note de bas de page de la modification n° 26 est modifiée comme suit:

«Dans le cas où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché se réfère à l'édition actuelle de la pharmacopée, aucune demande de modification

n'est requise à condition que la modification soit faite dans les six mois suivant l'adoption de la monographie révisée.»

- Le titre de la modification n° 30 est remplacé par le texte suivant:

«30. *Changement de la taille de l'emballage d'un médicament*»

Une condition supplémentaire est ajoutée: «le matériau d'emballage doit rester le même.»

- Une nouvelle condition est ajoutée pour la modification n° 31:

«Le changement ne peut pas concerner un élément fondamental du matériau d'emballage affectant le mode de dispensation ou l'utilisation du produit.»

- La modification n° 32 est remplacée par le texte suivant:

«32. *Changement des gravures en creux ou en relief, d'autres marquages (à l'exception de la barre de sécabilité des comprimés sécables) existant sur les comprimés ou de l'impression des capsules, y compris l'addition ou le changement d'encre utilisée pour le marquage des médicaments.*

(Conditions inchangées)

- La modification n° 34 suivante est ajoutée après la modification n° 33:

«34. *Changement du procédé de fabrication d'un composé non protéinique dû à l'introduction ultérieure d'une étape biotechnologique.*

Remarques générales:

Cette modification spécifique est sans préjudice des autres modifications visées dans cette annexe qui peuvent être appliquées dans ce contexte particulier.

La législation communautaire applicable à des groupes de produits spécifiques (*) doit être respectée.

Les médicaments contenant un composé protéinique et qui sont obtenus par un procédé biotechnologique entrent dans le champ d'application de la partie A du règlement (CEE) n° 2309/93 (**).

- *Changement du procédé de fabrication de composés conformes à une monographie de la pharmacopée européenne et vérifié au moyen d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne*

Conditions à remplir: les spécifications, les propriétés physico-chimiques et toutes les caractéristiques du composant doivent rester les mêmes.

- *Changement du procédé de fabrication de composés exigeant une nouvelle méthode de contrôle des impuretés*

Condition à remplir: les spécifications, les propriétés physico-chimiques et toutes les caractéristiques du composant doivent rester les mêmes. Si la méthode de fabrication est susceptible de laisser des impuretés qui ne sont pas décrites dans la monographie de la pharmacopée, ces impuretés doivent être déclarées et une méthode de contrôle appropriée doit être décrite. Ce contrôle supplémentaire doit être spécifié dans un certificat de conformité à la pharmacopée européenne.

(*) Pour les aliments et ingrédients alimentaires conformes au règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 1997 (JO L 43 du 14. 2. 1997, p.1), les colorants utilisés dans des denrées alimentaires visés dans la directive 94/36/CEE du Conseil (JO L 237 du 10. 9. 1994, p. 13), les additifs alimentaires visés dans la directive 88/388/CEE du Conseil (JO L 184 du 15. 7. 1988, p. 61), les solvants d'extraction au sens de la directive 88/344/CEE du Conseil (JO L 157 du 24. 6. 1988, p. 28), modifiée en dernier lieu par la directive 92/115/CEE, (JO L 409 du 31. 12. 1992, p. 31), les aliments ou ingrédients alimentaires obtenus par une étape biotechnologique introduite dans la fabrication/production, une notification de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas requise.

(**) JO L 214 du 24. 8. 1993, p. 1.»

5) À l'annexe II:

— Après le titre, le texte du premier paragraphe et le sous-titre qui suit sont remplacés par le texte suivant:

«Certains changements apportés à une autorisation de mise sur le marché doivent être considérés comme modifiant fondamentalement les termes de cette autorisation et ne peuvent par conséquent pas être considérés comme des modifications au sens

de l'article 15 de la directive 75/319/CEE ou de l'article 23 de la directive 81/851/CEE, et ne peuvent pas être approuvés suivant les procédures de modification prévues aux articles 4 à 7 du présent règlement. En ce qui concerne ces changements, dont la liste figure ci-dessous, toute demande doit être examinée dans le cadre d'une procédure d'évaluation scientifique complète (comme dans le cas de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché). Selon le cas, une autorisation ou une modification de l'autorisation de mise sur le marché existante devra être délivrée par les autorités nationales compétentes.

La présente annexe est applicable sans préjudice des dispositions de l'article 4 de la directive 65/65/CEE et de l'article 5 de la directive 81/851/CEE.»

— Le texte de la modification n° 1, point i) est remplacé par le texte suivant:

«i) Addition d'une ou de plusieurs substances, y compris de composés antigéniques pour vaccins, sans préjudice de l'article 7 *bis* et 7 *ter* concernant la grippe humaine».

— Le texte de la modification n° 4, point ii) est remplacé par le texte suivant:

«ii) Raccourcissement du temps d'attente pour un médicament vétérinaire si le changement n'est pas lié à l'établissement ou à la modification d'une limite maximale de résidus conformément au règlement (CEE) n° 2377/90 (*).

(*) JO L 224 du 18. 8. 1990, p. 1.»

Article 2

Le présent règlement entre en vigueur le troisième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 2 juin 1998.

Par la Commission

Martin BANGEMANN

Membre de la Commission