

Guide complémentaire

Modifications et extensions d'autorisations HAM

Numéro d'identification : ZL300_00_001

Version : 8.2

Date de validité : 01.02.2024

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	3
1.1	Terminologie et définitions	3
1.1.1	Modifications mineures soumises à notification a posteriori de type IA/IA _{IN}	3
1.1.2	Modifications mineures soumises à notification préalable de type IB	3
1.1.3	Modifications majeures de type II	3
1.1.4	Extensions d'autorisations de mise sur le marché	4
1.1.5	Demande groupée	4
1.1.6	Texte commun	4
1.1.7	Demande multiple	5
1.1.8	Demande groupée multiple	5
1.2	Abréviations	6
2	Introduction et objet	6
3	Champ d'application	7
4	Bases légales	7
5	Exigences	7
5.1	Exigences formelles	8
5.2	Exigences concernant les conditions à remplir et la documentation à soumettre	8
5.2.1	Modifications mineures soumises à notification a posteriori de type IA/IA _{IN}	8
5.2.2	Modifications mineures soumises à notification préalable de type IB	9
5.2.3	Modifications de type II	9
5.2.4	Extensions d'autorisations de mise sur le marché	9
5.2.4.1	Modification du principe actif 1a), 1b), 1c), 1e), 1f)	9
5.2.4.2	Modification du principe actif 1d)	10
5.2.4.3	Modification de la biodisponibilité 2a)	10
5.2.4.4	Modification pharmacocinétique 2b)	10
5.2.4.5	Modification ou ajout d'un dosage 2c)	10
5.2.4.6	Modification ou ajout d'une forme pharmaceutique 2d)	11
5.2.4.7	Modification ou ajout d'une voie d'administration 2e)	11
6	Procédure	12
6.1	Délais	12
6.2	Accusé de réception	12
6.3	Modifications mineures soumises à notification a posteriori de type IA/IA _{IN}	12
6.4	Modifications mineures soumises à notification préalable de type IB	13

6.5	Modifications de type II et extensions d'autorisations de mise sur le marché.....	13
6.6	Modalités de modification des dossiers permanents du plasma (DPP)	14
6.7	Mise en œuvre des modifications et des extensions d'autorisations de mise sur le marché	14
7	Exclusivité des données	15
8	Émoluments	15
9	Attribution de nouveaux numéros d'autorisation et de dosage et de nouveaux codes d'emballage.....	15
9.1	Attribution d'un nouveau numéro d'autorisation	15
9.2	Attribution d'un nouveau numéro de dosage.....	17
9.3	Attribution d'un nouveau code d'emballage	18

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Terminologie et définitions

1.1.1 Modifications mineures soumises à notification a posteriori de type IA/IA_{IN}

Il s'agit de modifications mineures dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité sont minimales à nulles et qui doivent être notifiées par écrit à Swissmedic par le titulaire de l'autorisation après leur mise en œuvre (*Do and Tell*). On parle également de modifications de type IA/IA_{IN}. La base juridique de ces modifications est l'art. 21 OMéd.

Les modifications de type IA doivent être notifiées à Swissmedic par le titulaire de l'autorisation dans les douze mois suivant leur mise en œuvre. Les modifications de type IA_{IN} doivent être notifiées à Swissmedic immédiatement après leur mise en œuvre ; IN signifie *Immediate Notification*.

1.1.2 Modifications mineures soumises à notification préalable de type IB

Il s'agit de modifications mineures qui ne constituent ni une modification de type IA/IA_{IN} ni une modification plus importante de type II ni une extension de l'autorisation de mise sur le marché. On parle également de modifications de type IB. La base juridique de ces modifications est l'art. 22 OMéd.

Les modifications de type IB doivent être notifiées par écrit à Swissmedic avant leur mise en œuvre. Si Swissmedic ne formule aucune objection dans les 60 jours suivant la réception d'une notification valable et des documents complets, la modification est réputée acceptée à compter du premier jour suivant la fin de ce délai. Si Swissmedic formule des objections avant l'expiration de ce délai, le titulaire de l'autorisation dispose de 30 jours pour présenter des documents répondant aux objections ou une notification modifiée, tenant compte des objections de Swissmedic. S'il ne le fait pas, la modification est réputée rejetée.

1.1.3 Modifications majeures de type II

Il s'agit de modifications susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament et qui ne constituent pas une extension de l'autorisation de mise sur le marché. On parle également de modifications de type II. La base juridique de ces modifications est l'art. 23 OMéd.

Les modifications de type II doivent être approuvées par Swissmedic avant leur mise en œuvre.

1.1.4 Extensions d'autorisations de mise sur le marché

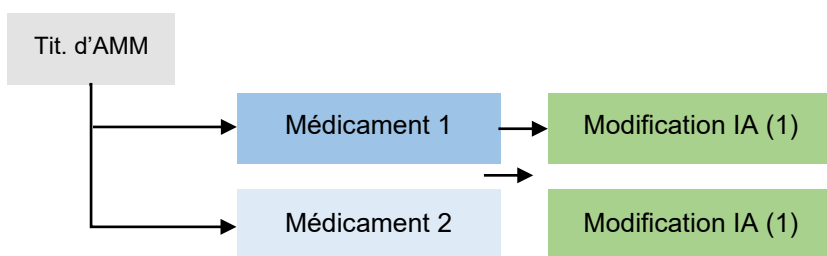
Les extensions d'autorisations de mise sur le marché doivent être approuvées par Swissmedic dans le cadre d'une nouvelle procédure d'autorisation avant leur mise en œuvre. La base juridique de ces modifications est l'art. 24 OMéd.

1.1.5 Demande groupée

Les modifications de type IA/IA_{IN}, IB ou II peuvent être soumises collectivement dans le cadre d'une demande groupée dans la mesure où la même modification concerne simultanément plusieurs médicaments et qu'une documentation pour évaluation identique est présentée pour tous les médicaments concernés.

Les extensions d'autorisations ne peuvent pas être soumises dans le cadre d'une demande groupée.

Les demandes groupées portant également sur des modifications de l'information professionnelle dans les rubriques 4 à 16 ou les rubriques présentant les informations correspondantes dans l'information destinée aux patients ne sont admises que s'il s'agit de textes communs. Leur base juridique est l'art. 22b OEMéd.



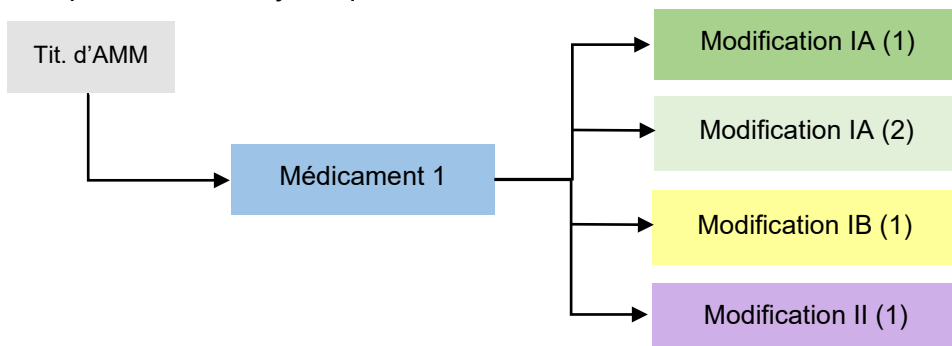
1.1.6 Texte commun

On entend par « textes communs » les textes d'information professionnelle sur le médicament, ou, à défaut, d'information destinée aux patients, établis par le titulaire d'une autorisation et qui sont communs à plusieurs formes pharmaceutiques du même principe actif. Leur base juridique est l'art. 22b, al. 4 OEMéd.

1.1.7 Demande multiple

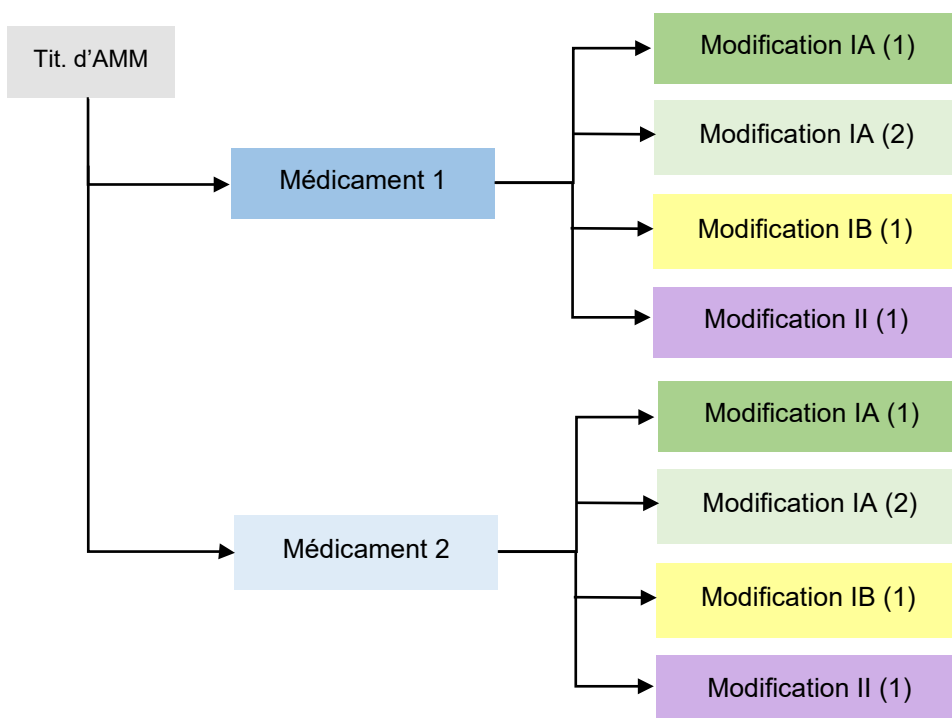
Différentes modifications du même type (p. ex. plusieurs extensions d'autorisations) ou de types différents (IA, IB, II et extension de l'autorisation) peuvent être regroupées dans une demande multiple dans la mesure où toutes les modifications portent sur un seul et même médicament. Le délai de traitement de toutes les modifications regroupées dans une demande multiple dépend du délai de la modification la plus longue présente dans la demande multiple. Toutes les modifications sont évaluées et clôturées en même temps.

Les modifications influant sur la sécurité, qu'elles concernent l'information professionnelle sur le médicament ou l'information destinée aux patients, et les demandes de modifications déposées dans le cadre d'une procédure rapide d'autorisation (PRA), d'une procédure pour une autorisation à durée limitée ou d'une procédure avec annonce préalable (PAP) ne peuvent faire l'objet de demandes multiples. Leur base juridique est l'art. 22c OEMéd.



1.1.8 Demande groupée multiple

Il s'agit d'une combinaison de demandes groupées et multiples, applicable, par exemple, si un titulaire d'autorisations soumet des modifications identiques pour deux de ses médicaments. Les prescriptions décrites ci-dessus pour les demandes groupées et multiples s'appliquent également dans ce cas.



1.2 Abréviations

CA	Certificat d'autorisation
DCI	Dénomination commune internationale
DPP	Dossier permanent du plasma (PMF, Plasma Master File)
IA	Modification mineure soumise à notification a posteriori, notification dans les douze mois maximum suivant la mise en œuvre
IA _{IN}	Modification mineure soumise à notification a posteriori, notification immédiatement après la mise en œuvre, IN signifie <i>Immediate Notification</i>
IB	Modification mineure soumise à notification préalable
II	Modification majeure
i.m.	Voie intramusculaire
i.v.	Voie intraveineuse
JC	Jour(s) civil(s)
LPT _h	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (RS 812.21)
N° d'AMM	Numéro d'autorisation
OAMédcophy	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 7 septembre 2018 sur l'autorisation simplifiée et la procédure de déclaration des médicaments complémentaires et des phytomédicaments (RS 812.212.24)
OE-Swissmedic	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (RS 812.214.5)
OEMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (RS 812.212.22)
OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (RS 812.212.21)
PAP	Procédure avec annonce préalable
PRA	Procédure rapide d'autorisation
s.c.	Voie sous-cutanée

2 Introduction et objet

Le présent guide complémentaire explique les prescriptions applicables aux modifications et aux extensions d'autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain. L'annexe 7 OEMéd (Liste des modifications au sens des art. 21 à 24 OMéd) montre tous les modifications des types IA/IA_{IN}, IB et II et des extensions d'autorisations pertinentes pour la Suisse et relevant de la compétence de Swissmedic. La structure là est la suivante :

- A. Modifications concernant les exigences réglementaires
- B. Modifications qualitatives
- C. Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance
- X. Modifications des dossiers permanents du plasma (DPP)
- Y. Diverses modifications de médicaments complémentaires et de phytomédicaments
- Z. Extensions d'autorisations de mise sur le marché

Les numéros de procédure de modification européenne (p. ex. B.I.a.2) et les exigences correspondantes ont été largement repris de la Variation Guideline européenne (*Lignes directrices*)

relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du 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 et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures) et adaptés selon les lois et prescriptions suisses.

Les conditions à remplir et la documentation à soumettre sont indiquées pour chaque modification. Si certaines conditions et/ou exigences en matière de documentation ne s'appliquent pas en Suisse pour les modifications reprises de la Variation Guideline européenne, elles sont notées comme « non applicables » (voir p. ex. la modification B.II.b.2).

Sous les lettres A et C, les modifications spécifiques à la Suisse commencent par des numéros à trois chiffres de type 100 (p. ex. A.100 Modification de textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage sans présentation de données scientifiques).

Les lettres X et Y portent uniquement sur des modifications spécifiques à la Suisse.

Il s'agit d'un guide complémentaire qui s'adresse aux organes administratifs et ne définit donc pas directement les droits et obligations des particuliers. Pour Swissmedic, ce guide complémentaire servira avant tout d'outil pour appliquer de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement les dispositions légales concernant l'autorisation. Pour les tiers, cette publication présente de manière transparente les exigences à satisfaire conformément à la pratique de Swissmedic.

3 Champ d'application

Le guide complémentaire concerne les secteurs Mise sur le marché, Autorisations et Surveillance du marché de Swissmedic pour les demandes de modifications et/ou d'extensions d'autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain présentées à Swissmedic à compter de la date d'entrée en vigueur de la loi révisée sur les produits thérapeutiques (LPT_h).

4 Bases légales

Art. 21 à 25 de l'ordonnance sur les médicaments (OMéd), art. 22a à 22c et annexe 7 de l'ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd), ainsi qu'art. 13 et annexe 1 de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur ses émoluments (OE-Swissmedic).

5 Exigences

La Suisse reconnaît les types de demandes suivants en fonction des conséquences possibles pour la qualité, la sécurité et l'efficacité :

- Modifications mineures soumises à notification a posteriori de type IA/IAIN
- Modifications mineures soumises à notification préalable de type IB
- Modifications majeures de type II
- Extensions d'autorisations de mise sur le marché

La catégorisation des modifications se trouve en annexe 7 OEMéd (Liste des modifications au sens des art. 21 à 24 OMéd).

Si une modification n'est pas sur la liste, elle peut être soumise dans la catégorie « Autre modification ». Les modifications de la catégorie « Autre modification » sont considérées comme des modifications mineures de type IB par défaut. S'il s'agit d'une modification plus importante, Swissmedic ou le titulaire de l'autorisation peuvent la qualifier de modification majeure de type II. Dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations*, la catégorie « Autre modification » se trouve sous les modifications individuelles (par ex. B.I.a.1.z) et à la fin des chapitres A. Modifications concernant les exigences réglementaires (A.z Autre modification réglementaire), B. Modifications qualitatives (B.z Autre modification de la qualité) ou C. Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance (C.I.z Autre modification concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance).

Swissmedic prend également en considération la liste publiée par le CMDh sous le titre « *CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008* » pour la classification des « Autres modifications ». Par conséquent, une « Autre modification » ne peut être notifiée en tant que modification de type IA ou IA_{IN} qu'à la condition qu'elle soit également classée ainsi dans la liste publiée par le CMDh. La demande présentée doit faire référence à la « *CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008* » et au numéro de la modification (*variation*) correspondante dans l'UE et indiquer la date correspondant au champ « *Date issued* ».

Les modifications et les extensions d'autorisations de mise sur le marché peuvent conduire à l'octroi de nouveaux numéros d'autorisation, numéros de dosage ou codes d'emballage (cf. chapitre 9).

5.1 Exigences formelles

Les prescriptions fixées par l'annexe 7 OEMéd, le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HAM* et le Guide complémentaire *Exigences formelles* s'appliquent.

5.2 Exigences concernant les conditions à remplir et la documentation à soumettre

5.2.1 Modifications mineures soumises à notification a posteriori de type IA/IA_{IN}

Pour les modifications de type IA/IA_{IN}, les conditions applicables doivent être remplies et la documentation en question doit être présentée. Le titulaire de l'autorisation atteste que les conditions sont remplies et que la documentation a été fournie en cochant les cases correspondantes dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations*. Si une ou plusieurs conditions ne sont pas remplies et si la modification n'est pas répertoriée spécifiquement comme une modification de type II, une modification de type IB doit être soumise.

Pour les modifications de type IA/IA_{IN}, la date de mise en œuvre doit être indiquée dans le champ correspondant du formulaire *Modifications et extensions d'autorisations*¹. Cette date est passée. Si la date de mise en œuvre et la date de présentation de la modification sont séparées de plus de

¹ Exception : aucune date requise si la modification de type IA/IA_{IN} fait partie d'une demande multiple contenant également des modifications de type IB, II ou des extensions d'autorisations.

12 mois pour le type IA et de plus d'un mois pour le type IA_{IN}, une modification de type IB doit être présentée.

5.2.2 Modifications mineures soumises à notification préalable de type IB

Pour les modifications de type IB, la documentation applicable doit être fournie. Le titulaire de l'autorisation atteste que la documentation a été fournie en cochant les cases correspondantes dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations*.

5.2.3 Modifications de type II

En général, la documentation applicable n'est pas définie pour les modifications de type II, car celle-ci peut différer selon le type de modification. Cependant, la documentation applicable a été définie pour certaines modifications de type II (par exemple pour la B.I.e.1).

L'approbation de certaines modifications de type II, en particulier les extensions d'indications (voir C.I.6 *Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques*) et les nouvelles recommandations posologiques (voir C.I.101 *Changement(s) dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage suite à des nouvelles données en matière de recommandation posologique*), peut être associée à une obligation d'envoi de PSUR.

Concernant la procédure pour une autorisation à durée limitée, nous renvoyons au Guide complémentaire *Autorisation à durée limitée d'un médicament à usage humain*.

5.2.4 Extensions d'autorisations de mise sur le marché

Les nouveaux aspects des extensions d'autorisations non encore autorisés en Suisse doivent être documentés au sens des art. 3, 4 et 5 OEMéd. Pour les aspects connus, il est possible de se référer à la documentation du médicament déjà autorisé.

Si une extension d'autorisation est demandée pour un médicament, il convient de démontrer que les enseignements relatifs à l'efficacité, à la sécurité et à la tolérance précliniques et cliniques ayant permis l'autorisation du médicament sont transposables à l'extension d'autorisation.

Le type et l'étendue des preuves requises dépendent des propriétés physico-chimiques et pharmacologiques du principe actif, du dosage, de la forme pharmaceutique et du mode d'administration. Les preuves de transposabilité choisies par le titulaire de l'autorisation doivent faire l'objet d'un résumé critique dans le cadre du Nonclinical et Clinical Overview et être justifiées sur la base d'éléments scientifiques. La lettre d'accompagnement doit mentionner brièvement que certains aspects reposent sur des données antérieures et indiquer dans quelles sections la transposabilité a été justifiée.

L'approbation des extensions d'autorisations peut être associée à une obligation d'envoi de PSUR.

Concernant la procédure pour une autorisation à durée limitée, nous renvoyons au Guide complémentaire *Autorisation à durée limitée d'un médicament à usage humain*.

Les informations suivantes reposent sur le format CTD.

5.2.4.1 Modification du principe actif 1a), 1b), 1c), 1e), 1f)

Exigences relatives à la partie Qualité :

- Documentation complète : section 2.3 + module 3
- La remise de CEP ou de DMF est acceptée. Il convient de s'y référer dans la section 3.2.S.

Exigences relatives à la partie Préclinique :

- Documentation complète Préclinique : sections 2.4, 2.6 et module 4

Exigences relatives à la partie Clinique :

- La documentation à fournir dépend du type de modification demandé.

5.2.4.2 Modification du principe actif 1d)

Exigences relatives à la partie Qualité :

- Documentation complète : section 2.3 + module 3
- La remise de CEP ou de DMF est acceptée. Il convient de s'y référer dans la section 3.2.S.
- Le cas échéant, se reporter à la directive EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006 (comparability).

Exigences relatives à la partie Préclinique :

- Documentation complète Préclinique : sections 2.4, 2.6 et module 4

Exigences relatives à la partie Clinique :

- Documentation complète Clinique : sections 2,5, 2,7 et module 5

5.2.4.3 Modification de la biodisponibilité 2a)

Swissmedic recommande de clarifier les exigences formelles au préalable, à l'occasion d'un Presubmission Meeting.

5.2.4.4 Modification pharmacocinétique 2b)

(p. ex. modification de la vitesse de libération)

Swissmedic recommande de clarifier les exigences formelles au préalable, à l'occasion d'un Presubmission Meeting.

5.2.4.5 Modification ou ajout d'un dosage 2c)

Exigences relatives à la partie Qualité :

- Section 3.2.P complète

Exigences relatives à la conformité aux BPF :

- Documents complets conformément au document ZL000_00_036_WL Guide complémentaire Conformité aux BPF des fabricants étrangers

Exigences relatives à la partie Préclinique :

- Les points critiques et pertinents pour la sécurité doivent être intégrés dans la section 2.4 et une analyse du rapport bénéfice-risque doit être établie pour le nouveau dosage, en tenant notamment compte des marges de sécurité.

Exigences relatives à la partie Clinique :

- Justification du nouveau dosage et preuve qu'il est adapté et que les résultats cliniques obtenus avec les dosages actuels sont transposables au nouveau dosage
- Si le nouveau dosage est lié à une nouvelle recommandation posologique, voir aussi les exigences en matière de documentation concernant C.I.101 Changement(s) dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage suite à des nouvelles données en matière de recommandation posologique.

5.2.4.6 Modification ou ajout d'une forme pharmaceutique 2d)

Exigences relatives à la partie Qualité :

- Section 3.2.P complète

Exigences relatives à la conformité aux BPF :

- Documents complets conformément au document ZL000_00_036_WL Guide complémentaire Conformité aux BPF des fabricants étrangers

Exigences relatives à la partie Préclinique :

- Études expérimentales sur la formulation
- Pour les médicaments topiques, il faut veiller à ce que la tolérance locale (p. ex. études sur la tolérance ophtalmique et cutanée, détermination du potentiel sensibilisant et phototoxique) et l'exposition systémique soient contrôlées par expérience avec le médicament présenté pour autorisation. En cas de signes d'une exposition systémique nettement supérieure avec la nouvelle forme pharmaceutique, des expérimentations animales correspondantes doivent être présentées.

Exigences relatives à la partie Clinique :

- Justification de la nouvelle forme pharmaceutique et preuve qu'elle est adaptée et que les résultats cliniques obtenus avec la forme pharmaceutique actuelle sont transposables à la nouvelle forme pharmaceutique
- Étude de bioéquivalence entre la forme pharmaceutique déjà autorisée et la nouvelle forme pharmaceutique (section 5.3.1.2)
- Si la nouvelle forme pharmaceutique n'est pas bioéquivalente à la forme pharmaceutique déjà autorisée, des données pharmacocinétiques complètes (section 5.3.3.1) doivent être présentées (y compris le cas échéant une étude d'interaction alimentaire).

5.2.4.7 Modification ou ajout d'une voie d'administration 2e)

Exigences relatives à la partie Qualité :

- Pour l'ajout d'une voie d'administration, la modification de parties de la documentation relative à la qualité impose de présenter une section 3.2.P complétée, accompagnée d'un index des modifications et d'un tableau comparatif.

Exigences relatives à la partie Préclinique :

- Études expérimentales sur la nouvelle voie d'administration (nouvelles études portant sur la nouvelle voie d'administration ou bridging studies)
- Pour les formes topiques : études expérimentales portant sur le médicament présenté pour autorisation (formulation finale) et concernant la tolérance locale (p. ex. études sur la tolérance ophtalmique et cutanée, détermination du potentiel sensibilisant et phototoxique)

Exigences relatives à la partie Clinique :

- Justification de la nouvelle voie d'administration et preuve qu'elle est adaptée et que les résultats cliniques obtenus avec la voie d'administration actuelle sont transposables à la nouvelle voie d'administration
- Études de pharmacocinétique (sections 5.3.1 et 5.3.3), notamment études de biodisponibilité (sections 5.3.1.1 et 5.3.1.2)
- S'il s'agit de la même forme pharmaceutique (p. ex. passage de s.c. à i.m. ou inversement, sans changement apporté à la solution injectable), un bridging pharmacocinétique peut être suffisant.

- Si la nouvelle voie d'administration s'accompagne d'une nouvelle forme pharmaceutique (voire d'autres modifications comme une nouvelle posologie, un effet retard, etc.), des études portant sur l'efficacité et la sécurité (section 5.3.5) doivent être présentées.

6 Procédure

6.1 Délais

Les délais indiqués dans le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation* s'appliquent, avec la particularité mentionnée au chapitre 1.1.7 précisant que dans une demande multiple, c'est le délai de traitement le plus long qui s'applique.

6.2 Accusé de réception

La date de l'accusé de réception constitue le point de départ du traitement.

Un accusé de réception électronique (*Acceptance of delivery*) est généré pour toutes les demandes déposées avec succès sur le portail Swissmedic. Les personnes n'utilisant pas le portail reçoivent un accusé de réception par courrier postal pour les modifications mineures soumises à notification des types IA, IA_{IN} et IB. Aucun accusé de réception n'est envoyé pour les modifications de type II et les extensions d'autorisations.

6.3 Modifications mineures soumises à notification a posteriori de type IA/IA_{IN}

Le titulaire de l'autorisation peut considérer qu'une notification est acceptée en l'absence d'avis contraire de Swissmedic dans les 30 JC suivant la confirmation de réception de la notification ou avant cette date si son approbation apparaît sur le portail Swissmedic. La date et la décision peuvent être consultées sur le portail Swissmedic. Aucune décision n'est envoyée pour l'approbation des modifications des types IA/IA_{IN}.

En cas d'objections formelles ou concernant le contenu, Swissmedic envoie une décision incidente au plus tard 30 JC après confirmation de réception de la notification. Les documents manquants doivent être fournis, et le type de modification correct doit être présenté dans le cadre d'une nouvelle demande ou d'une nouvelle notification. Si les documents à présenter ne sont pas fournis dans le délai imparti, Swissmedic décide de ne pas entrer en matière. Le titulaire de l'autorisation peut considérer que la notification de modification corrigée est acceptée en l'absence d'avis contraire de Swissmedic dans les 30 JC suivant la confirmation de réception de la notification corrigée ou avant cette date si son approbation apparaît sur le portail Swissmedic. En cas de rejet, une décision correspondante est envoyée et la modification doit être abandonnée.

Si des modifications de type IA/IA_{IN} imposent de réviser des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage, Swissmedic en prend simplement connaissance et ne retourne pas de courrier de décision confirmant son approbation au titulaire de l'autorisation. Il appartient à ce dernier de toujours publier des textes à jour.

6.4 Modifications mineures soumises à notification préalable de type IB

Le titulaire de l'autorisation peut considérer que la notification est acceptée et mettre en œuvre la modification en l'absence d'avis contraire de Swissmedic dans les 60 JC suivant la réception d'une notification valable et des documents complets (à savoir après contrôle formel²) ou avant cette date si son approbation apparaît sur le portail Swissmedic. La date et la décision peuvent être consultées sur le portail Swissmedic. Aucune décision n'est envoyée pour l'approbation des modifications de type IB, sauf si la décision d'approbation est assortie de charges (p. ex. présentation ultérieure de données de stabilité) ou si un nouveau code d'emballage est octroyé.

Une modification concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance C.I.2 a) (type IB), qui porte sur l'introduction d'une nouvelle indication, d'une nouvelle voie d'administration, d'une nouvelle forme galénique, d'un nouveau dosage ou d'une nouvelle recommandation posologique du médicament / de la préparation de référence dans les textes d'information d'un médicament très proche au sens de l'article 12 LPT^h, peut être notifiée au plus tôt le lendemain de l'échéance de l'exclusivité des données octroyée à cette indication, voie d'administration, forme galénique, recommandation posologique ou à ce dosage.

En cas d'objections formelles, Swissmedic envoie une décision incidente au plus tard 10 JC après confirmation de réception de la notification. Les documents manquants doivent être fournis, et le type de modification correct doit être présenté dans le cadre d'une nouvelle demande dans un délai de 30 JC. Si le type de modification correct et/ou les documents à présenter ne sont pas fournis dans le délai imparti, Swissmedic décide de ne pas entrer en matière.

En cas d'objections concernant le contenu de la notification, Swissmedic envoie une décision incidente au plus tard 60 JC après achèvement du contrôle formel. La documentation manquante doit être présentée dans les 30 JC suivant la réception de la décision incidente par le requérant. Si la documentation requise n'est pas présentée dans le délai fixé, Swissmedic prononce un rejet.

Le titulaire de l'autorisation peut considérer que la notification de modification corrigée du point de vue du contenu est acceptée en l'absence d'avis contraire de Swissmedic dans les 60 JC suivant la confirmation de réception de la notification corrigée ou avant cette date si son approbation apparaît sur le portail Swissmedic. En cas de rejet, une décision correspondante est envoyée.

Si des modifications de type IB imposent de réviser des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage, Swissmedic en prend simplement connaissance et ne retourne pas de courrier de décision confirmant son approbation au titulaire de l'autorisation. Il appartient au titulaire de l'autorisation de toujours publier des textes à jour.

6.5 Modifications de type II et extensions d'autorisations de mise sur le marché

Si une demande passe avec succès le contrôle formel, cette étape est indiquée sur le portail par le jalon *Formal control completed*. Les personnes n'utilisant pas le portail peuvent considérer que le contrôle formel a été passé avec succès si aucun avis contraire ne leur a été envoyé par Swissmedic dans les 30 JC suivant la réception de la demande.

² Consultable sur le portail Swissmedic au plus tard 10 JC suivant l'accusé de réception de la notification. Les personnes n'utilisant pas le portail peuvent considérer que le contrôle formel a été passé avec succès si aucune décision incidente ne leur a été envoyée par Swissmedic dans les 10 JC suivant la réception.

Les modifications de type II et les extensions d'autorisations de mise sur le marché s'achèvent toujours sur un courrier de décision correspondant (approbation, refus, refus partiel).

6.6 Modalités de modification des dossiers permanents du plasma (DPP)

Qu'il y ait une ou plusieurs modifications du DPP, il convient de déposer une demande par DPP selon la catégorie la plus haute (type II, IB, IA/IA_{IN}) conformément à la classification de la directive européenne aux points « B.V.a.1 DPP/DPAV » et « D. DPP/DPAV » (*Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du 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 et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures*).

L'envoi d'une mise à jour annuelle du DPP est considéré comme une réponse à une charge dont l'autorisation était assortie et ne constitue pas une demande de modification. Les mises à jour annuelles de DPP peuvent être soumises en même temps que des modifications du DPP dans le cadre d'une demande multiple (voir le chapitre X. Modifications des DPP dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations*).

6.7 Mise en œuvre des modifications et des extensions d'autorisations de mise sur le marché

La modification du médicament est réputée acceptée avant la notification (modifications de type IA et IA_{IN}), après la fin de la période de statu quo sans objections de la part de Swissmedic (modifications de type IB) ou après approbation (modifications de type II et extensions d'autorisations de mise sur le marché). D'après la loi sur les produits thérapeutiques, seul le médicament modifié est en principe commercialisable à partir de cette date. Swissmedic octroie un délai de transition pour la mise en œuvre des modifications et des extensions d'autorisations de mise sur le marché :

- Les médicaments déjà livrés au commerce de gros ou de détail par le titulaire de l'autorisation au moment de l'approbation de la modification peuvent encore être liquidés sous la forme livrée.
- Pour tous les autres produits, la mise en œuvre devra avoir lieu au moment de la production du prochain lot ou de la prochaine réimpression des éléments d'emballage, mais au plus tard un an après l'approbation. Les produits dont la commercialisation a déjà été autorisée ne sont pas concernés.
- Sont exclues de cette pratique les modifications influant sur la sécurité, pour lesquelles Swissmedic ordonnera en règle générale une mise en œuvre immédiate, comme c'est déjà le cas actuellement.
- À titre exceptionnel, dans des cas faisant l'objet de demandes spécifiques et suffisamment motivés, Swissmedic peut approuver des délais de mise en œuvre retardés pour les modifications à mettre en œuvre simultanément dans le monde entier (remplacement changes ; notamment les modifications concernant la qualité, comme d'autres fabricants de principes actifs, un remplacement de méthode ou un remplacement de colonnes).

Il appartient au titulaire de l'autorisation de toujours publier les textes de l'information sur le médicament à jour dans les langues exigées.

7 Exclusivité des données

Les dispositions du Guide complémentaire *Exclusivité des données* s'appliquent.

8 Émoluments

Les émoluments s'appliquent en vertu de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur ses émoluments (OE-Swissmedic).

9 Attribution de nouveaux numéros d'autorisation et de dosage et de nouveaux codes d'emballage

9.1 Attribution d'un nouveau numéro d'autorisation

Un **nouveau numéro d'autorisation** est attribué pour les extensions d'autorisations de mise sur le marché et les modifications suivantes.

Caractéristiques	Exemples (liste non exhaustive)	Remarques
Z1. Forme pharmaceutique nouvelle ou supplémentaire	Solution – comprimés – pommade	-
Z2. Nouvelle composition	Passage de l'albumine bovine à l'albumine humaine	Exception : ne s'applique pas à la mise à jour annuelle de vaccins contre la grippe saisonnière (voir D2.).
Z2.1 Modification d'un principe actif, sel, ester		Exception : ne s'applique pas en cas de modification chimique mineure apportée à la molécule du principe actif (p. ex. remplacement d'un monohydrate par un dihydrate), lorsqu'il a été convenu avec les divisions spécialisées QA et CA qu'il n'est pas nécessaire de montrer la bioéquivalence (voir aussi P11.).
Z2.2 Nouvelle formulation visant à modifier la pharmacocinétique	Libération modifiée : Slow Release, Extended Release, etc.	
Z2.3 Même médicament avec/sans sucre	Préparations contre la toux	
Z2.4 Même médicament avec/sans conservateur	Collyres, gouttes nasales, anesthésiques	
Z3. Nouvelle indication / <u>nouveau champ d'application</u> – mais même principe actif et nouvelle dénomination de la préparation	Parkinson vs syndrome des jambes sans repos Dysfonction érectile vs hypertension artérielle pulmonaire	N'équivaut en rien à l'extension d'indication.
Z4. Nouvelle voie d'administration	Parentérale – orale	Exception : extension de la voie d'administration : i.v. et en plus i.m. et/ou

Caractéristiques	Exemples (liste non exhaustive)	Remarques
		<p>s.c. Dans ce cas, pas de modification du n° d'AMM, du numéro de dosage (autrefois séquence) ou du code d'emballage prévu.</p> <p>Même si la forme pharmaceutique reste la même (voir Termes normalisés EMA 4.1).</p>
<p>Z5. Nouvel emballage primaire de préparations parentérales ou év. nouveau système d'administration Évaluation selon les termes normalisés EMA 4.1, p. ex. nouveau système d'application</p>	<p>Produits biotechnologiques/biologiques en mg et µg, p. ex. facteurs de croissance, interleukine, interféron Produits de contraste dans des seringues prêtes à l'emploi, ampoules, etc. Immunoglobuline, insuline, vaccins, etc. : jusqu'à présent en flacon, désormais également en seringue préremplie</p>	<p>Motif : adsorption différente des principes actifs à la surface de l'emballage primaire, la traçabilité³ doit être garantie.</p> <p>Modif. du système d'administration seulement si pertinent pour l'utilisateur</p> <p>Nouvelle forme pharmaceutique</p> <p>Pas de nouveau n° d'AMM en cas de modification de la forme de l'emballage primaire.</p>
<p>Z6. Emballage primaire supplémentaire avec dispositif de dosage de formes semi-solides</p>	<p>Tube et désormais également distributeur sous pression</p>	<p>S'il est renoncé au premier emballage primaire dans un délai de 6 mois, le même numéro d'autorisation peut être conservé.</p> <p>Attribution nécessaire d'un nouveau numéro de dosage avec nouveau code d'emballage.</p> <p>Une mention avertissant de la modification doit également être apposée sur le cartonnage.</p>
<p>Z7. Système d'administration supplémentaire (inhalateur) pour Inhalanda</p>	<p>Nouveau dispositif médical avec « eFeatures » supplémentaires pour l'inhalation du médicament autorisé si des emballages combinés contenant à la fois le médicament et le dispositif médical doivent être autorisés</p>	<p>Conformément à l'usage selon lequel un nouveau numéro d'AMM est attribué lors de différences en termes d'emploi significatives pour les utilisateurs (comme pour Z5/Z6).</p>
<p>Z8. Emballage primaire supplémentaire de préparations ophtalmiques</p>	<p>Collyres en emballage multidose et, désormais, collyres en emballage unidose</p>	<p>S'il est renoncé au premier emballage primaire dans un délai de 6 mois, le même numéro d'autorisation peut être conservé.</p>

³ La traçabilité chez le titulaire d'autorisation n'est pas identique à la traçabilité chez Swissmedic (Swissmedic reçoit un signal et doit pouvoir dire quel médicament ce signal concernait).

Caractéristiques	Exemples (liste non exhaustive)	Remarques
		Attribution nécessaire d'un nouveau numéro de dosage avec nouveau code d'emballage. Une mention avertissant de la modification doit également être apposée sur le cartonnage.
Z9. Médicament supplémentaire avec nouvelle voie d'administration pour auto-administration par les patients	Mode d'administration parentéral avec nouvelle voie d'administration (p. ex. s.c. au lieu d'i.v.) prévoyant l'administration par le patient lui-même (et non plus par des personnes exerçant une profession médicale)	Information destinée aux patients requise
Z10. Vaccin contre le Covid-19 supplémentaire contenant un principe actif modifié concernant de nouveaux variants du SARS-CoV-2, y compris le changement ou l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une région codante ou l'association de sérotypes, souches, antigènes ou régions codantes		
Z11. Poudre avec/sans solvant	Poudre pour solution injectable : désormais poudre et solvant pour solution injectable	L'omission ou l'intégration du solvant suppose l'utilisation d'un autre terme normalisé EDQM, ce qui entraîne un nouveau numéro d'autorisation. Il faut donc soumettre une demande d'extension d'autorisation pour une nouvelle forme pharmaceutique.

9.2 Attribution d'un nouveau numéro de dosage

Un **nouveau numéro de dosage** est attribué pour les extensions d'autorisations de mise sur le marché et les modifications suivantes. Cela suppose toujours une adaptation du code d'emballage :

Caractéristiques	Exemples (liste non exhaustive)	Remarques
D1. Nouveau dosage de formes solides et semi-solides	Comprimés à 5 mg et désormais aussi à 10 mg Crème, p. ex. à 2 % et désormais aussi à 1 %	

Caractéristiques	Exemples (liste non exhaustive)	Remarques
D2. Nouvelle composition de vaccins contre la grippe saisonnière	Mise à jour annuelle : adaptation annuelle des souches virales sur la base des recommandations de l'OMS	
D3. Solutions		
D3.1 Nouvelle concentration		
D3.2 Nouveau conditionnement ou « dosage » de solutions injectables comme dose simple (c'est-à-dire même concentration mais volumes différents, la dose totale est administrée comme une dose unique)		Précision concernant la concentration dans les récipients multidoses = « seulement » un nouveau code d'emballage
D3.3 Nouvelle quantité de principe actif dans une substance sèche ou un lyophilisat à dissoudre		Correspond aussi au chiffre D3.1 <i>Nouvelle concentration</i>
D4. Arôme nouveau ou supplémentaire		
D5. Colorant nouveau ou supplémentaire		
D6. supprimé		
D7. Avec/sans parfum		Le parfum est déclaré sous « arômes ». À comparer avec les substances aromatisantes pour ce qui est de la déclaration obligatoire (et non avec des conservateurs).

9.3 Attribution d'un nouveau code d'emballage

Caractéristiques	Exemples (liste non exhaustive)	Remarques
P1. Nouvelle dénomination de la préparation par un titulaire d'autorisation nouveau ou identique	Si le titulaire d'autorisation est nouveau : entreprise DCI A ⇒ entreprise DCI B Si le titulaire d'autorisation reste le même : entreprise x DCI A ⇒ entreprise x DCI B	Exception : la suppression du complément « Nouvelle formule », « Nouvelle formulation », etc. qui avait été ajouté pendant une période d'au moins 5 ans en raison d'un changement de formule concernant les principes actifs ne donne pas lieu à l'attribution d'un nouveau code d'emballage.
P2. Récipient primaire		

Caractéristiques	Exemples (liste non exhaustive)	Remarques
P2.1 Remplacement ou ajout d'un nouveau récipient primaire (pour des formes solides, semi-solides et liquides)	Boîte ⇔ blister Tube alu ⇔ tube plastique	
P2.2 Nouvel emballage primaire avec conservation de l'ancien (pour les formes solides)	Blister ⇔ récipient en plastique	S'applique jusqu'à nouvel ordre pour les formes semi-solides : voir Z6.
P2.3 Taille d'ampoule supplémentaire ou nouvelle taille d'ampoule pour une quantité de substance sèche inchangée	p. ex. 40 mg en ampoule de 25 ml, et désormais 40 mg en ampoule de 50 ml à titre de nouvelle taille ou de taille supplémentaire	Cas 1 : la nouvelle taille d'ampoule remplace la taille existante -> nouveau code d'emballage Cas 2 : la nouvelle taille d'ampoule est autorisée à titre supplémentaire -> code d'emballage supplémentaire et ajout sur le cartonnage et dans l'information professionnelle (poudre pour la préparation d'une solution pour perfusion en ampoules de 25 ml). Aucune demande de modification du conditionnement supplémentaire n'est nécessaire si une modification du récipient primaire a été présentée.
P3. Nouveau conditionnement de formes solides et semi-solides	30 comprimés ⇔ 100 comprimés Pommade 30 g ⇔ pommade 100 g	
P4. Solutions		
P4.1 Nouveau volume (concentration identique) de récipients multidoses		Produits sanguins et p. ex. Metoject (0,15 à 0,6 ml) ; voir aussi nouveau numéro de dosage = nouveau conditionnement ou dosage.
P4.2 Nouvel emballage primaire de solutions pour perfusion de base		S'applique jusqu'à nouvel ordre ; seulement pour perfusions contenant p. ex. du glucose, du NaCl, du bicarbonate, une solution glucosaline, etc. Attention : nouveau numéro de dosage pour nouveau dosage / nouvelles concentrations vs différents emballages primaires (poche, flacon, etc.).
P5. Transformation d'une autorisation « destinée uniquement à la distribution à		

Caractéristiques	Exemples (liste non exhaustive)	Remarques
l'étranger » en une autorisation principale		
P6. Modification d'un dispositif médical	Nouvelle protection d'une seringue prête à l'emploi (p. ex. nouvelle protection d'aiguille ou nouvelle aiguille plus fine)	La modification a un impact substantiel sur la remise, l'administration, la sécurité ou la conservation du produit fini
P7. Nouveaux excipients ou modification de la composition qualitative et/ou quantitative des excipients		Exceptions : les modifications mineures suivantes de la composition des excipients ne donnent pas lieu à l'attribution de nouveaux codes d'emballage : <ul style="list-style-type: none"> - encres nouvelles ou modifiées (B.II.a.1.a) ; - ajout, suppression ou remplacement d'agents aromatisants ou de colorants (B.II.a.3 a.1, B.II.a.3.a.2) ; - ajustements mineurs de la proportion d'autres excipients dans la composition quantitative du produit fini (B.II.a.3.b.1) ; - changement apporté à la masse de l'enrobage des formes pharmaceutiques solides à usage oral ou à la masse des capsules vides (B.II.a.4 a).
P8. Modification de la catégorie de remise		
P9. Modification soumise à déclaration obligatoire de la spécification d'une préparation végétale	Modification du rapport drogue-extrait natif (DER)	
P10. Modification du contenu de l'emballage	Suppression du récipient à solvant ou à diluant	
P11. Reclassement d'un principe actif en excipient ou suppression d'un principe actif (Z. 4. Autre extension d'autorisation)		

Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
8.2	Modifications au chapitre 9 (poudre avec/sans solvant)	lm
8.1	Nouvelle présentation, aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
8.0	Chapitres 5.2.4.5 / 5.2.4.6 : ajout concernant la documentation / les justificatifs de conformité aux BPF exigés (justificatifs complets pour vérifier la conformité aux BPF des fabricants étrangers) Chapitre 6.7 : instauration de délais de mise en œuvre retardés pour les <i>replacement changes</i> faisant l'objet de demandes spécifiques et suffisamment motivés Suppression du suffixe HMV4	stb
7.0	Adaptation suite à l'extension du champ d'application des autorisations à durée limitée	stb, lm, nma, hv
6.0	Adaptation suite à la séparation des modifications relatives aux médicaments à usage vétérinaire de celles relatives aux médicaments à usage humain (révision de la réglementation TAM)	stb
5.1	Précision (P1.) et nouveau point (P12.) concernant l'attribution de nouveaux codes d'emballage au chapitre 9 et modification des noms des divisions	stb
5.0	Ajout, au chapitre 9.1 (Z10.), de la règle concernant l'attribution de nouveaux numéros d'autorisation en cas d'adaptation des vaccins contre le Covid-19 à de nouveaux variants du SARS-Cov-2.	stb
4.1	Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page Aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
4.0	Complément/précision au chapitre 9.1 sous Z5.	stb
3.0	Chapitre 6.4 complété suite à l'introduction de précisions sur l'exclusivité des données.	stb, ze
2.0	Ajout d'un cas supplémentaire d'attribution d'un nouveau numéro d'autorisation (chapitre 9.1), précisions au chapitre 5 (notamment concernant la liste du CMDh avec les modifications imprévues) et au chapitre 6.6 (les modifications d'un DPP peuvent être soumises en même temps que la mise à jour annuelle du DPP dans le cadre d'une demande multiple).	stb, wer
1.0	Mise en œuvre de l'OPTh4	stb, wer