

1. Exigences formelles

1.1. Où puis-je trouver les informations dont j'ai besoin pour présenter correctement une demande de modification à Swissmedic ?

Les informations les plus importantes figurent dans le Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*, dans le Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* (en particulier le chapitre 3.11) et dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*, qui sont disponibles sur le site Internet de Swissmedic.

1.2. Comment faut-il procéder lorsque des modifications de type IA/IA_{IN} (Do and Tell) ne peuvent pas être approuvées ou correspondent à un autre type de modification (type IB ou II) ? Le requérant doit-il annuler la modification déjà mise en œuvre ?

En cas d'erreur concernant le type de modification soumis, Swissmedic en informe le requérant au moyen d'une décision incidente ; le requérant doit alors corriger l'erreur en question en soumettant le type de modification approprié. Si la modification ne peut pas être acceptée/approuvée, il est dans de rares cas possible que l'annulation de la modification déjà mise en œuvre soit requise.

1.3. Les modifications de type IA_{IN} doivent être notifiées à l'autorité de contrôle des médicaments immédiatement après leur mise en œuvre. Qu'entend Swissmedic par « immédiatement » (« *immediate notification* », en anglais) ?

Les modifications de type IA_{IN} doivent être notifiées à Swissmedic 1 mois au maximum après leur mise en œuvre.

1.4. Que se passe-t-il si je soumetts une modification de type IA ou IA_{IN} trop tard (au-delà de 12 mois ou de 1 mois après sa mise en œuvre) ?

Ces cas donnent lieu à une décision incidente. La notification doit alors être effectuée à titre de modification de type IB. Si on constate que le délai a été dépassé avant même le dépôt de la demande de modification de type IA ou IA_{IN}, il convient de déposer d'emblée une demande de modification de type IB.

1.5. Les modifications de type IA ou IA_{IN} doivent-elles déjà être mises en œuvre au moment de leur soumission ?

Oui. Une modification de type IA/IA_{IN} est définie comme une « modification mineure soumise à notification a posteriori » (art. 21 OMéd). Les modifications de ce type doivent déjà être mises en œuvre au moment de leur notification. Leur date de mise en œuvre, qui doit être impérativement indiquée dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*, doit être antérieure à la date de la demande de modification présentée.

Les modifications de type IA ou IA_{IN} incluses dans une demande multiple qui comprend également des modifications d'autres types (type IB, type II ou extensions d'indications) font exception à cette règle. Dans ce cas, la mise en œuvre peut avoir lieu seulement après l'approbation des modifications comprises dans la demande multiple et il n'est pas obligatoire d'indiquer une date de mise en œuvre. Si la modification de type IA/IA_{IN} comprise dans la demande multiple a toutefois déjà été mise en œuvre, nous demandons au requérant de préciser également la date de mise en œuvre.

Les cas dans lesquels des prescriptions contraires concernant l'obligation d'indiquer la date de mise en œuvre (obligation non applicable pour les modifications A101 ou le DPP, p. ex.) peuvent s'appliquer sont précisés dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*.

1.6. Comment définit-on la date de mise en œuvre (fabrication, libération) ?

Swissmedic se base sur la définition donnée par l'EMA dans ses Questions et réponses.

Mise en œuvre d'une modification de type IA/IA_{IN} relative à la qualité : date à laquelle l'entreprise intègre la modification dans son système d'assurance-qualité. Pour la Suisse, il est alors pertinent de retenir la date de mise en œuvre dans le système d'assurance-qualité spécifique à la Suisse.

Mise en œuvre d'une modification de type IA/IA_{IN} relative aux textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage : date de libération / d'approbation interne de la version révisée des textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage. Dans ce cas, la date à retenir pour la Suisse est aussi celle de la libération spécifique à la Suisse.

La date de mise en œuvre doit être indiquée au format suivant : JJ.MM.AAAA.

1.7. Peut-on regrouper dans une demande multiple des modifications relevant des catégories A. Modifications concernant les exigences réglementaires, B. Modifications qualitatives et C. Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance ?

Si ce type de regroupement est théoriquement possible dans le cadre d'une demande multiple, il convient de s'interroger sur le bien-fondé d'un tel dépôt. Swissmedic recommande de ne déposer des demandes de ce type sous forme de demande multiple que si leur contenu présente un lien.

1.8. Peut-on accumuler toutes les modifications de type IA d'un médicament pendant un an et les soumettre sous forme de demande multiple ?

Théoriquement, il est possible d'accumuler les modifications de type IA d'un médicament pendant un an et de les soumettre sous forme de demande multiple dans la mesure où les conditions applicables sont remplies.

Pour conserver une vue d'ensemble optimale des modifications de type IA d'un médicament, Swissmedic recommande cependant au titulaire de l'autorisation de plutôt envisager de les soumettre de manière échelonnée.

1.9. Les modifications de type IA ou IA_{IN} doivent être mises en œuvre a priori. Quelles sont les règles d'adaptation de la date de mise à jour de l'information dans les textes de l'information sur le médicament lorsque ceux-ci sont modifiés ?

Pour les modifications de type IA/IA_{IN} impliquant une modification des textes de l'information sur le médicament, il convient, le cas échéant, d'adapter la date de mise à jour de l'information (mois/année) selon la date de mise en œuvre, compte tenu des prescriptions énoncées au chapitre 2.20 et à l'annexe 1 du Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMV4*.

N. B. : les prescriptions éventuelles du Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMV4* (chapitre 2.20 / annexe 1) peuvent déroger à la prescription susmentionnée (p. ex. la prescription selon laquelle il n'y a pas lieu de modifier la date de mise à jour de l'information).

1.10. Pour les modifications de type IB, on ne reçoit pas de textes de l'information sur le médicament approuvés après approbation de la modification. Quelles sont les règles d'adaptation de la date de mise à jour de l'information de ces textes ?

Pour les modifications de type IB impliquant une modification des textes de l'information sur le médicament, il convient, le cas échéant, d'adapter la date de mise à jour de l'information en indiquant le mois / l'année du dépôt de la demande, compte tenu des prescriptions énoncées au chapitre 2.20 et à l'annexe 1 du Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMV4*.

N. B. : les prescriptions éventuelles du guide complémentaire (chapitre 2.20 / annexe 1) peuvent déroger à la prescription susmentionnée (p. ex. la prescription selon laquelle il n'y a pas lieu de modifier la date de mise à jour de l'information).

1.11. Le délai de réponse à la décision incidente et au préavis peut-il être prolongé pour des modifications de type IA, IA_{IN} ou IB ?

Qu'il s'agisse de modifications de type IA/IA_{IN} ou IB, il est impossible de prolonger le délai pour les entreprises à qui Swissmedic demande des améliorations. Pour ces deux types de modification, le délai maximal accordé pour l'apport d'améliorations est de 30 jours civils.

1.12. Dans l'UE, il est possible de présenter un rapport annuel (« Annual Report ») pour les modifications de type IA. En est-il de même en Suisse ?

Le terme « Annual Report » n'est pas reconnu en Suisse. Toutefois, le titulaire de l'autorisation peut accumuler toutes les modifications de type IA qui concernent un médicament et les soumettre une fois par an. L'important est que la date de mise en œuvre de la modification de type IA « la plus ancienne » ne remonte pas à plus de 12 mois avant la date de notification (voir également la question 1.8 et la réponse correspondante).

1.13. Demande groupée : quelles sont les pièces à fournir lors du dépôt du formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* ?

Le requérant doit déposer un formulaire composé de la partie administrative (chapitres 1 à 7) plus la modification revendiquée (p. ex. B.II.b.1.a « Site de conditionnement secondaire »). Dans la partie administrative, le tableau du chapitre 1 (Informations de base) doit être dupliqué et rempli en plusieurs exemplaires selon le nombre de médicaments / numéros d'autorisation concernés.

1.14. Le CMDh a publié des recommandations pour la classification des modifications imprévues. Ces indications sont-elles aussi valables pour Swissmedic ? Révisé en juillet 2019

S'agissant de la catégorie « Autre modification », Swissmedic prend 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* ».

1.15. Faut-il joindre une lettre d'accompagnement aux demandes de modifications présentées à Swissmedic au moyen du formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* ?

Si le requérant n'a pas besoin de présenter d'autres informations ou justifications en plus de celles déjà fournies dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*, Swissmedic n'exige aucune lettre d'accompagnement pour les demandes de modifications de type IA, IA_{IN} ou IB.

1.16. Les délais d'adaptation des textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage à l'OEMéd révisée (déclaration complète) applicables aux préparations en co-marketing dépendent-ils de ceux valables pour la préparation de base ? Puisque les modifications qui concernent des préparations en co-marketing doivent être soumises dans le cadre d'une demande d'adaptation à la préparation de base, la mise en œuvre des modifications serait ainsi plus simple.

Oui, les textes relatifs aux médicaments en co-marketing ne doivent être adaptés à l'OEMéd révisée (déclaration complète) que lorsque les adaptations correspondantes ont été mises en œuvre pour la préparation de base.

1.17. Comment le fichier eCTD correspondant au formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* (1.2.1 ch-foapplvar-VAR.pdf) doit-il être nommé ? Qu'en est-il pour le formulaire *Nouvelle autorisation de médicaments à usage humain HMV4* ?

Que ce soit pour le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* ou pour le formulaire *Nouvelle autorisation de médicaments à usage humain HMV4*, le nom du fichier eCTD doit commencer par 1.2.1 ch-foapplvar-. Il appartient au requérant de choisir ensuite un nom de fichier pertinent pour la partie variable, en veillant à ce qu'il ne soit pas trop long.

1.18. Suite au dépôt d'une demande de modification de type IB, j'ai reçu une décision incidente et y ai répondu dans un délai de 30 jours. Le délai à prévoir avant que je puisse considérer la

modification revendiquée comme approuvée est-il de 60 ou 70 jours à compter de l'obtention de l'accusé de réception ?

Si vous avez reçu une décision incidente à la suite d'irrégularités formelles ou liées au contenu et que vous y avez répondu dans un délai de 30 jours, vous devez attendre 60 jours à compter de la date de l'accusé de réception / *Acceptance of delivery* (pour les utilisateurs du portail) pour recevoir une réponse. Passé ce délai, vous pourrez considérer que la modification est acceptée/approuvée.

1.19. Selon le chapitre 2.5.5 Curriculum vitae des experts du Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4*, un curriculum vitae doit être transmis en cas de présentation d'*Overviews* (2.3, 2.4 et 2.5). Qu'en est-il en cas de modifications de type IA/IA_{IN} ? Dans l'UE, il n'est normalement pas nécessaire (à notre connaissance) de soumettre un module 2 pour ce type de modifications. En Suisse, nous fournissons toutefois souvent le module « 2.3 Introduction » avec une brève description de la modification. Faut-il également fournir le module 1.4.1 ?

Le requérant peut renoncer à fournir le curriculum vitae des experts pour les modifications de type IA/IA_{IN}.

1.20. Doit-on soumettre le module 2 (*Quality Overall Summary*) pour une modification de type IB ? Si cela n'est pas nécessaire, peut-on aussi renoncer au module 1.4.1 (*Information about the expert*) ?

Si la modification de type IB n'implique aucune modification du contenu du module 2 existant, il n'est pas nécessaire de fournir un module 2, ni un module 1.4.1.

1.21. En cas de demande multiple, puis-je soumettre le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* en plusieurs fichiers pdf ?

Non. En cas de demande multiple, toutes les données et les modifications revendiquées doivent être soumises dans un seul fichier pdf.

1.22. En cas de modifications et/ou d'extensions d'autorisations, dois-je déposer un formulaire pour chaque dosage du médicament ou un formulaire pour chaque médicament / numéro d'autorisation ?

Comme c'était le cas jusqu'à présent – et c'est aussi le cas pour les autres demandes (demandes de renouvellement, p. ex.) –, vous ne devez pas soumettre un formulaire pour chaque dosage du médicament, mais un formulaire par médicament / numéro d'autorisation.

1.23. Les modifications du type A.109 *Mise en œuvre des nouvelles exigences au sens de l'OEMéd révisée (état au 1^{er} janvier 2019)* peuvent-elles être soumises dans le cadre d'une demande groupée ou d'une demande groupée multiple ?

Nouveauté de juillet 2019

Non. Les modifications du type A.109 ne peuvent être soumises ni dans le cadre d'une demande groupée, ni dans le cadre d'une demande groupée multiple, car elles ne satisfont pas aux prescriptions de l'art. 22b OEMéd applicables aux demandes groupées.

2. Modifications concernant les exigences réglementaires

2.1. À partir du 1^{er} janvier 2019, est-il possible de présenter une demande de modification A.109 (Mise en œuvre des nouvelles exigences au sens de l'OEMéd révisée) dans le cadre d'une demande de modification des éléments d'emballage en cours selon l'ancien type de demande ?

Non, toute demande de modification A.109 doit être soumise séparément.

2.2. Peut-on soumettre des modifications supplémentaires (modifications influant sur la sécurité, p. ex.) dans le cadre d'une demande de modification A.109 (Mise en œuvre des nouvelles exigences au sens de l'OEMéd révisée, état au 1^{er} janvier 2019) ?

Non. La modification A.109 vaut uniquement pour la mise en œuvre des nouvelles exigences au sens de l'OEMéd révisée. Vous avez la possibilité de présenter une demande multiple dans laquelle vous regrouperez la modification A.109 avec d'autres modifications portant sur le médicament en question. Toutefois, les modifications influant sur la sécurité ne peuvent pas être intégrées dans une demande multiple.

2.3. Nous aimerions notifier une nouvelle taille d'emballage pour l'un de nos produits. À cette occasion, nous prévoyons de modifier tout le graphisme de l'emballage.

La notification d'une taille d'emballage supplémentaire correspond à une modification A.102 : Nouvelle taille d'emballage / taille d'emballage modifiée (type IB). Pouvons-nous soumettre dans la même demande (A.102) tous les emballages avec le nouveau graphisme ?

Non. Une modification du graphisme de l'emballage correspond à une modification A.100 (Modification des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage sans présentation de données scientifiques) et ne peut pas être traitée dans le cadre d'une demande de modification A.102, puisque celle-ci vaut uniquement pour la taille d'emballage supplémentaire. C'est pourquoi vous devez présenter une demande multiple (A.100 et A.102).

2.4. Pour les médicaments en co-marketing, la mise en œuvre de la déclaration complète doit-elle être revendiquée à titre de modification A.101 (Adaptation d'un médicament en co-marketing à sa préparation de base) ou de manière indépendante (c'est-à-dire indépendamment de la préparation de base), en tant que modification A.109 ?

La mise en œuvre de la déclaration complète pour les médicaments en co-marketing ne doit pas être soumise de manière indépendante, mais en tant que modification A.101.

2.5. Voici une question concernant la modification réglementaire A.100 (type IB) : un fabricant de médicaments a changé de raison sociale. Ce fabricant n'est pas mentionné sur l'emballage ni dans la notice d'emballage des produits radiopharmaceutiques concernés, sauf une exception : dans le cadre de la radioprotection, des étiquettes uniformes sont utilisées pour le conditionnement primaire (flacons) dans toute l'Europe. C'est pourquoi l'étiquette des flacons destinés à la Suisse porte le logo du fabricant de médicaments – jusqu'ici, il s'agissait du logo A, mais à l'avenir, ce sera le logo B. Quelle procédure doit être désormais appliquée face à ce changement de logo ?

Selon l'exposé des faits, il s'agit d'une modification réglementaire A.5 : Changement de raison sociale et/ou d'adresse du fabricant du produit fini (y compris les sites de libération des lots et de contrôle de la qualité) (type IA_{IN} ou IA selon que les libérations de lots sont assurées par le fabricant concerné ou non).

Il n'est pas nécessaire de présenter une demande de modification A.100 distincte si les textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage sont adaptés dans le cadre de ce changement. Une demande de modification A.5 doit être soumise pour chaque médicament concerné.

2.6. Est-il possible d'adapter, sans notification à Swissmedic, le graphisme de l'étiquette de l'emballage primaire (changement de logo) pour qu'il corresponde au nouveau fabricant du médicament dès l'approbation du changement de raison sociale de ce fabricant ?

Nous estimons que la soumission d'une demande de modification A.100 est inutile dans ce cas. Une demande de modification A.5 est suffisante.

2.7. En cas de modification réglementaire A.7 (type IA), peut-on supprimer plusieurs sites de fabrication dans les rubriques « Fabrication du produit fini », « Conditionnement du médicament », « Contrôle de qualité du médicament » et « Libération de lots » du formulaire *Renseignements concernant les fabricants H_{MV4}* ?

Oui, la suppression d'un fabricant dans plusieurs rubriques du formulaire *Renseignements concernant les fabricants H_{MV4}* peut être notifiée en tant que modification A.7 (type IA).

Il convient alors de prendre garde à la formulation (singulier ou pluriel) de la modification dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations H_{MV4}*. Dans le cas présent, la modification doit être libellée comme suit : « suppression de sites... » (pluriel).

2.8. Nous souhaitons soumettre une modification de type IA_{IN} pour un médicament en co-marketing. Compte tenu de l'obligation incombant au titulaire de l'autorisation de la préparation de base de notifier les modifications à reprendre au titulaire de l'autorisation du médicament en co-marketing, ce dernier doit présenter la modification correspondante dans un délai de 30 jours suivant l'approbation pour la préparation de base. En d'autres termes, les textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage des préparations en co-marketing doivent être totalement adaptés dans ce court délai.

Comment ces modifications doivent-elles être mises en œuvre ? Qu'entend-on par « date de mise en œuvre » ? Les informations professionnelles n'entrent notamment pas dans notre système d'assurance-qualité. Par ailleurs, 30 jours représentent un délai très court pour adapter tous les « Artworks ». Accepteriez-vous que nous indiquions « n.a. » ou une date future dans le champ « Date de mise en œuvre » du formulaire ?

Les adaptations d'un médicament en co-marketing à sa préparation de base doivent être notifiées à Swissmedic en tant que modification réglementaire A.101.

Si ces adaptations s'accompagnent d'un changement du code d'emballage ou si toutes les conditions applicables ne sont pas remplies, il s'agit d'une modification de type IB ou d'une modification de type IA_{IN}. Dans les deux cas, les modifications du médicament en co-marketing doivent être notifiées à Swissmedic dans un délai de 30 jours après approbation des modifications correspondantes pour la préparation de base.

Étant donné que les modifications nécessaires pour le médicament en co-marketing doivent être mises en œuvre en même temps que celles applicables à la préparation de base et qu'il est rare que la mise en œuvre ait lieu dans le délai de 30 jours susmentionné, Swissmedic n'exige aucune date de mise en œuvre pour les modifications A.101 b) (type IA_{IN}).

2.9. Quel formulaire doit-on désormais utiliser pour notifier un nouvel emballage avec une partie publicitaire ? La suppression d'un bon de réduction dans la partie publicitaire d'un échantillon qui a déjà été notifié avec une partie publicitaire doit-elle faire l'objet d'une nouvelle notification ?

Les échantillons doivent être notifiés à Swissmedic au moyen du formulaire *Modifications et extensions d'autorisations H_{MV4}* (modification réglementaire : A.102).

La partie publicitaire des échantillons est uniquement contrôlée lorsqu'une autorisation de publicité doit être obtenue (groupes sensibles : laxatifs, anorexigènes, analgésiques, sédatifs et somnifères avec un potentiel d'abus ou de dépendance). Le requérant doit déposer une demande d'autorisation de l'échantillon selon la procédure ordinaire, et la partie publicitaire doit être conforme aux dispositions de la législation sur les produits thérapeutiques.

Swissmedic ne contrôlant pas la partie publicitaire (sauf dans les cas exceptionnels susmentionnés), il n'est pas nécessaire de nous soumettre une modification tant qu'il ne s'agit pas d'une préparation

soumise à contrôle préalable. Les dispositions de la législation sur les produits thérapeutiques doivent être respectées (responsabilité propre du titulaire de l'autorisation).

2.10. Selon le guide complémentaire, un changement de domicile du titulaire de l'autorisation requiert la présentation d'une demande de modification A.1. Toutefois, la rubrique A.1 ne figure pas dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations H MV4*, qui débute par la rubrique A2. Où peut-on trouver la rubrique A.1 ?

La modification A.1 est mentionnée dans l'annexe 7 OEMéd. Toutefois, aucune modification A.1 ne doit être notifiée séparément par les titulaires d'autorisation. Ce type de modification est déclenché par Swissmedic dans le cadre d'une demande de modification de l'autorisation d'exploitation en conséquence (changement du nom ou du domicile). C'est pourquoi la rubrique A.1 n'apparaît pas dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations H MV4*.

2.11. Une modification correspondant à une modification soumise à l'obligation d'annoncer n° 4 selon l'ancienne classification (adaptation de l'information professionnelle et de l'information destinée aux patients des génériques à celles de la préparation originale) peut-elle être soumise à titre de modification A.100 de type IB ?

Non, la modification susmentionnée doit être présentée en tant que modification C.I.2 a). La demande sera classée en tant que modification de type IA_{IN} ou de type IB selon que les critères énoncés dans le formulaire peuvent être remplis ou non.

2.12. Quel type de modification Swissmedic exige-t-il de présenter pour la mise en œuvre des adaptations (changement(s) dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage) dont un médicament contenant un principe actif connu sans innovation doit faire l'objet après échéance de l'exclusivité des données pour le médicament de référence ? **Nouveauté de juillet 2019**

Il s'agit d'une modification C.I.2 a) (type IA_{IN} ou IB).

3. Modifications qualitatives

3.1. Lors d'une modification de type B.III.1, Swissmedic accepte-t-il qu'un même numéro de modification porte sur un seul ou sur plusieurs CEP ? Révisé en juillet 2019

Il convient de toujours prendre garde à la formulation (singulier ou pluriel) de la modification dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*. En cas de présentation d'un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, il convient de déposer une modification par CEP. En cas de suppression d'un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne, il est possible de regrouper plusieurs suppressions dans une demande.

3.2. Est-il possible de soumettre plusieurs PACMP (*Post Approval Change Management Protocol*) dans une seule demande de modification (B.II.g.2) ?

Non. Chaque PACMP doit être notifié en tant que modification B.II.g.2 et le modèle de modification B.II.g.2 doit être dupliqué en plusieurs exemplaires selon le nombre de PACMP soumis.

3.3. Aucun nouveau code d'emballage n'est octroyé pour les cartonnages dans le cas des modifications mineures suivantes concernant la composition en excipients : encres nouvelles ou modifiées (B.II.a.1.a) ; ajout, suppression ou remplacement du système d'aromatisation ou de coloration (B.II.a.3.a.1., B.II.a.3.a.2., 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). Comment procéder pour obtenir malgré tout de nouveaux codes d'emballage pour les cartonnages ?

Pour obtenir un nouveau code d'emballage dans les cas susmentionnés, le requérant peut déposer une demande de modification de type IB. Le souhait d'obtenir un nouveau code d'emballage doit être formulé dans la lettre d'accompagnement ou dans le formulaire.

3.4. Nous aimerions notifier un nouveau fabricant de produit fini qui sera responsable de la fabrication et des conditionnements primaire et secondaire de notre médicament. Pouvons-nous cocher à la fois les cases a) Site de conditionnement secondaire, b) Site de conditionnement primaire et e) Nouveau site de fabrication sous B.II.b.1 dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* ?

Non. Un modèle B.II.b.1 doit être rempli pour chaque modification (trois fois le modèle B.II.b.1). Les trois modifications (site de conditionnement secondaire [B.II.b.1.a], site de conditionnement primaire [B.II.b.1.b] et nouveau site de fabrication pour des médicaments non stériles [B.II.b.1.e]) ne doivent pas être cochées sur un seul et même modèle.

3.5. Dans la documentation nécessaire pour une modification B.II.b.3, il est indiqué, sous le point 6, que le requérant doit fournir une « copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption ». Dans l'UE, ce document n'est pas ajouté au module 3, mais est joint au formulaire en annexe puisque le module 3 ne change pas dans le cadre d'une telle modification. À quel endroit doit-on ajouter une copie des spécifications approuvées dans le dossier de demande de modification présenté au format eCTD pour la Suisse – dans le module 1 sous « *additional data* » ou dans le module 3.2.P.5.1 ?

Nous attendons que la copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption soit insérée dans le module 1, sous « *additional data* ».

3.6. Notre médicament contient un inhalateur qui est désormais considéré comme un dispositif médical de classe IIa (selon le nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux [RDM] de l'UE) alors qu'il était auparavant rangé en classe I. Quel type de modification devons-nous utiliser pour notifier ce changement à Swissmedic ?

Veillez nous présenter la modification décrite en utilisant B.IV.1.z. Autre modification (type IB).

3.7. Selon le 4^e train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques, un changement de raison sociale du fournisseur des emballages primaires constitue-t-il une modification soumise à notification ? Selon le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*, seuls la suppression ou le remplacement / l'ajout d'un fournisseur doivent être notifiés sous B.II.e.7.

Le changement de raison sociale des fournisseurs d'emballages primaires doit être notifié en tant que modification B.II.e.7.z (type IB).

3.8. Nous souhaitons notifier la suppression d'un fabricant pour la libération des lots et en déclarer un nouveau. La suppression de l'ancien fabricant et la notification du nouveau peuvent-elles se faire en même temps ?

Pour un changement dans la libération des lots, le point c) comprend des sous-rubriques 1., 2. et 3. qui commencent par « Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots... ». Le terme « remplacement » signifie que la suppression de l'ancien fournisseur et la notification du nouveau peuvent se faire en même temps.

3.9. Nous aimerions notifier un fabricant supplémentaire pour les conditionnements primaire et secondaire. Faut-il déposer deux demandes de modification ?

L'ajout d'un site de fabrication supplémentaire pour les conditionnements primaire et secondaire constitue deux modifications : B.II.b.1.a) et B.II.b.1.b).

3.10. Selon le 4^e train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques, à quel type de modification correspond une demande de nouvelle *Master Cell Bank (MCB) / Working Cell Bank (WCB)* pour un produit biotechnologique ?

Il convient de distinguer s'il s'agit de l'établissement d'une nouvelle banque de cellules primaires (MCB) ou d'une nouvelle banque de cellules de travail (WCB).

a) Établissement d'une nouvelle MCB : type II, B.I.a.2.c)

b) Établissement d'une nouvelle WCB (dans la mesure où la modification intervient conformément à un protocole déjà approuvé) : type IB, B.I.a.2.a)

3.11. J'ai une question sur les « modifications z » : pour toutes les modifications qualitatives (chapitre B), la liste des modifications possibles se termine toujours par une modification « z ». Nous supposons qu'il s'agit d'une modification z lorsque toutes les autres modifications mentionnées (modifications a à k pour une modification B.I.a.1, p. ex.) ne s'appliquent pas. Est-ce exact ? Sur quelle base se fonder pour qualifier une modification z ? En d'autres termes, quand s'agit-il d'une modification de type IA, IA_{IN}, IB ou II ?

Une modification peut être notifiée en tant qu'« autre modification » lorsqu'elle n'apparaît pas dans la liste de l'annexe 7 OEMéd (Liste des modifications au sens des art. 21 à 24 OMéd). Par défaut, les modifications de la catégorie « Autre modification » sont considérées comme des modifications mineures de type IB. S'il s'agit d'une modification plus importante, Swissmedic ou le titulaire de l'autorisation peuvent la qualifier de modification de type II.

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* ».

3.12. Nous avons les questions suivantes concernant une modification qualitative pour un vaccin que nous avons toujours notifiée en que modification soumise à approbation dans le

cadre de l'ancienne législation. Dans l'UE, cette modification ne doit pas faire l'objet d'une demande de modification, mais est simplement déclarée à l'OMCL :

Lors de la fabrication d'un médicament, les changements de stock de semences virales (aussi appelé « stock de virus de travail ») constituent le point de départ du processus de fabrication. En tant que tel, ils sont enregistrés comme matière première dans la rubrique 3.2.S.2.3. Seules la production et la qualification des stocks de semences virales sont mentionnées à cet endroit.

Dans l'UE, le remplacement d'un stock de virus de travail n'exige aucune action auprès des autorités réglementaires lorsqu'un protocole approuvé est en place pour la qualification de nouveaux stocks de virus de travail. Par conséquent, nous notifions seulement le changement de stock de virus de travail à l'OMCL, mais nous ne le déclarons pas à l'EMA.

Comment devons-nous procéder à l'avenir en Suisse ? Une telle modification doit-elle être notifiée à Swissmedic ?

L'utilisation d'un nouveau stock de virus de travail qui a été qualifié conformément à un protocole approuvé ne doit pas être notifiée à Swissmedic.

3.13. Nous aimerions présenter une mise à jour annuelle pour notre vaccin saisonnier autorisé contre la grippe. Quel type de modification devons-nous utiliser dans ce cas ? Y a-t-il des changements par rapport à la procédure et aux prescriptions antérieures ?

La mise à jour annuelle d'un vaccin saisonnier autorisé contre la grippe doit être soumise à titre de modification B.I.a.5 Changements dans le principe actif d'un vaccin saisonnier, pré-pandémique ou pandémique contre la grippe humaine (type II). Les documents correspondants doivent être mis à la disposition de Swissmedic aussi rapidement que possible. La procédure à appliquer est analogue à celle valable jusqu'à présent. Dans la mesure du possible, la demande est traitée de manière prioritaire.

Attention : une telle modification ne peut pas faire partie d'une demande multiple. La mise à jour annuelle doit uniquement comprendre des modifications en lien avec les nouvelles souches.

3.14. Selon le CMDh, il est possible, en cas d'apport de modifications substantielles lors de la mise à jour d'un DMF / module 3.2.S, de soumettre une modification de type II sous B.I.z pour les différentes modifications revendiquées (CMDh/CMDv : Q&A – List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008, question 3.4). Est-ce aussi accepté par Swissmedic ? **Nouveauté de juillet 2019**

Non. Une seule modification de type II ne couvre pas la charge de travail que l'ensemble des modifications apportées au module 3.2.S occasionne à Swissmedic. C'est pourquoi Swissmedic n'accepte pas ce type de classification. Les modifications spécifiques doivent continuer d'être énumérées dans les modèles de modification prévus à cet effet (B.I.a.1 [fabricant du principe actif] ; B.I.a.2 [processus de fabrication du principe actif] ; B.I.a.3 [taille du lot du principe actif] ; B.I.a.4 [contrôles en cours de fabrication du principe actif] ; B.I.b.1 [spécifications du principe actif], etc.) et être soumises à titre de demande multiple.

4. Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance

4.1. Un antibiotique autorisé est utilisé pour traiter des infections par les bactéries A, B et C. Des études récentes ont montré que le médicament était aussi efficace contre la bactérie D, mais qu'il n'agissait plus contre la bactérie A. Quelle demande de modification faudra-t-il soumettre exactement ?

L'entreprise demande les modifications suivantes dans le cadre d'une demande multiple :

C.I.6.a) Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée pour le germe D (type II) et

C.I.6.b) Suppression d'une indication thérapeutique pour le germe A (type IB).

Au total, les émoluments perçus correspondent au maximum à ceux qui seraient perçus pour une nouvelle autorisation du médicament.

4.2. Dans l'UE, le PRAC a formulé de nouvelles recommandations pour l'adaptation des textes de l'information sur le médicament, ce qui a donné lieu à de nouvelles prescriptions. En Suisse, de telles modifications peuvent-elles être soumises en tant que modification C.I.z Autre modification concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance ?

Révisé en juillet 2019

Non. Vous devez présenter une modification C.I.4 (type II) dans ce cas. La recommandation (*Recommendation*) du PRAC et le procès-verbal correspondant (*Minutes*) du PRAC constituent une documentation suffisante. S'il est disponible, il convient de joindre en plus le rapport d'évaluation (*Assessment Report*) du PRAC.

4.3. En cas de demande de modification C.I.4 (type II), doit-on fournir une comparaison détaillée des textes avec « État actuel » vs « Proposition » dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* ? En présence de nombreux changements, une telle mise en regard des textes sera très confuse. Révisé en juillet 2019 (déplacé du chapitre 6)

Les données attendues par Swissmedic sous « État actuel – Proposition » en cas de modifications des textes de l'information sur le médicament sont les suivantes :

- A.100 : indication des rubriques modifiées.
- C.I.2 : état dans l'« ancienne » information vs état dans la « nouvelle » information
- C.I.4 : indication des rubriques modifiées.

Le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* de Swissmedic indique désormais, au niveau des demandes correspondantes, les informations à fournir lors d'une modification des textes de l'information sur le médicament.

5. Modifications du dossier permanent du plasma (DPP) (chapitre X)

5.1. Comment les soumissions de mise à jour annuelle des DPP se dérouleront-elles avec la LPTH révisée (LPTH2/OPTh4) ? Révisé en juillet 2019

Les mises à jour annuelles des DPP de médicaments autorisés doivent être adressées chaque année à Swissmedic en tant que charges d'autorisation, avec une lettre d'accompagnement (sans formulaire supplémentaire). Les modifications apportées aux DPP doivent être notifiées à Swissmedic avec le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* ou faire l'objet d'une demande d'approbation. Il est possible de soumettre simultanément une mise à jour annuelle de DPP (pour satisfaire à une charge d'autorisation) et des modifications relatives à ce DPP (dans ce cas, la demande sera traitée comme une demande multiple).

Afin de nous permettre de voir rapidement s'il s'agit d'une « simple mise à jour annuelle du DPP » ou d'une combinaison « mise à jour annuelle de DPP et modification(s) apportée(s) au DPP », nous prions les entreprises d'indiquer les précisions suivantes dans la lettre d'accompagnement :

- la mise à jour annuelle ne s'accompagne d'**aucune** modification *ou*
- la mise à jour annuelle **s'accompagne en outre** de modifications du DPP*.

Si la mise à jour annuelle du DPP s'accompagne d'une ou de plusieurs modifications du DPP, Swissmedic attend donc une lettre d'accompagnement comportant la mention correspondante (voir ci-dessus), le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* dûment rempli et la mise à jour annuelle du DPP.

Une publication sur le sujet figure dans l'édition 09/2018 (page 827) du Journal Swissmedic.

* Cocher également la case correspondante dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*.

5.2. Comme l'a annoncé Swissmedic, la nouvelle LPTH vise une harmonisation des modifications avec les modifications de l'UE. Dans quelle mesure cette harmonisation est-elle prévue pour les soumissions de mise à jour annuelle de DPP ?

En principe, Swissmedic ne prévoit pas d'harmonisation avec les prescriptions de l'UE pour les DPP dans ce cadre.

5.3. La classification spéciale D2-D23 concernant les DPP sera-t-elle également reprise en Suisse ?

Indirectement oui, car un « regroupement » a lieu selon la catégorie la plus haute compte tenu de la classification D2-D23 concernant les DPP (voir Annexe 7 OEMéd, chapitre X. Modifications des 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 (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) aux points « B.V.a.1 DPP/DPAV » et « D. DPP/DPAV ».

Exemple 1 : deux modifications de type IA et une modification de type II sont soumises collectivement. L'ensemble de ces trois modifications doit faire l'objet d'une demande de type II.

Exemple 2 : quatre modifications de type IB sont soumises collectivement. L'ensemble de ces quatre modifications doit faire l'objet d'une demande de type IB.

5.4. Y aura-t-il un DPP enregistré au niveau central ?

Non, Swissmedic n'est pas impliqué dans la procédure de certification de DPP de l'UE.

5.5. Dans quelle mesure ce que l'on appelle la deuxième étape (« *Second Step* », en anglais) sera-t-elle applicable ?

Celle-ci n'est pas applicable. Swissmedic n'a pas accès aux DPP enregistrés au niveau central dans l'UE.

6. Extensions d'autorisations de mise sur le marché

6.1. Nous envisageons de revendiquer un dosage supplémentaire (plus élevé) avec les données cliniques correspondantes pour une solution injectable déjà autorisée. Nous supposons – dans la mesure où il n'y aurait aucune autre modification – que cela correspondrait à une extension de l'autorisation et que le nouveau dosage pourrait être mis sur le marché sous le même nom commercial (en indiquant le dosage en mg/ml à côté du nom de la préparation afin d'éviter toute confusion).

a) Est-ce exact ?

b) Swissmedic attribuerait-il aussi au nouveau dosage un nouveau numéro d'autorisation ou seulement un code d'emballage différent ?

c) Qu'en serait-il si nous remplacions deux excipients dans la solution injectable ? S'agirait-il toujours d'une extension de gamme (« *line extension* ») et le nom de la préparation pourrait-il être conservé (en ajoutant le dosage tel que susmentionné) ? Cela entraînerait-il l'attribution d'un nouveau numéro d'autorisation ?

a) Oui, c'est exact. Un dosage supplémentaire (plus élevé) correspond à une extension de l'autorisation 2.c) et peut être mis sur le marché sous le même nom commercial, en complétant ce dernier par une indication du dosage en mg/ml.

b) La mise sur le marché d'un nouveau dosage entraîne l'attribution d'un nouveau numéro de dosage (ancienne séquence) et, par conséquent, de nouveaux codes d'emballage pour les nouveaux emballages (voir à ce sujet le Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations H MV4*, chapitre 9.2).

c) D'une manière générale, on peut dire qu'un nouveau numéro de dosage est attribué dans le cadre du même numéro d'autorisation lorsqu'aucune répercussion sur l'efficacité, les interactions, l'absorption, etc. n'est à prévoir. Toutefois, nous ne pouvons pas apporter de réponse définitive à votre question, car les informations disponibles sont insuffisantes.

6.2. Est-il autorisé de soumettre une demande d'extension d'autorisation (ajout d'une forme pharmaceutique, p. ex.) lorsque la procédure de première autorisation (première forme pharmaceutique) n'est pas encore clôturée ? Doit-on attendre la décision d'autorisation ou le préavis ?

Une extension d'autorisation qui nécessite l'attribution d'un nouveau numéro d'autorisation (conformément au Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations H MV4*, chapitre 9, nouvelle forme pharmaceutique, p. ex.) peut être demandée à tout moment.

Les demandes d'extension de l'autorisation qui n'impliquent pas l'octroi d'un nouveau numéro d'autorisation (nouveau dosage de formes solides et semi-solides, p. ex.) peuvent être soumises dans le cadre d'une demande de première autorisation en cours (dépôt de documents supplémentaires pouvant retarder la première autorisation). Autre possibilité : la demande peut être présentée après la clôture de la procédure de première autorisation.

6.3. Doit-on utiliser le même dossier eCTD (avec une nouvelle séquence) pour déposer une demande d'extension de l'autorisation ou peut-on soumettre un nouveau dossier eCTD (avec la séquence 0000) ?

Une séquence 0000 peut uniquement être soumise lorsqu'un nouveau cycle de vie eCTD (*eCTD Life Cycle*) débute. C'est le cas lorsque l'on passe du format eDok/papier (avec ou sans baseline) au format eCTD pour une préparation existante ou pour les demandes de nouvelle autorisation. Pour les extensions d'autorisations, Swissmedic recommande de travailler avec le cycle de vie existant, en intégrant la nouvelle forme pharmaceutique, p. ex., dans celui-ci. Si l'extension de l'autorisation requiert de débiter un nouveau cycle de vie, il convient impérativement de consulter au préalable la division Case Management ou Operational Support Services.

6.4. Est-il possible de déposer une demande d'extension de l'autorisation en référence à l'art. 13 LPT_H pour l'ajout d'une nouvelle forme pharmaceutique pour un médicament contenant un nouveau principe actif, p. ex. ?

Oui, cela est possible si le médicament contenant le nouveau principe actif bénéficie du statut de médicament orphelin.

7. Questions diverses

7.1. La Suisse se conforme désormais dans une large mesure à la classification de l'UE pour les *CMC Post-Approval Changes*. Les questions et réponses publiées par l'UE sont-elles également valables pour la Suisse ? **Révisé en juillet 2019**

Non. Pour classer les modifications et fixer les modalités de leur soumission, Swissmedic se base sur les directives correspondantes, c'est-à-dire sur le règlement (CE) n° 1234/2008 et sur les lignes directrices de la Commission européenne fondées sur ce règlement (voir à ce sujet l'art. 25, al. 1 de l'ordonnance sur les médicaments [OMéd, RS 812.212.21]).

7.2. Les médicaments qui ont été rétrogradés de la catégorie de remise C à la catégorie de remise D peuvent-ils déjà être remis aux drogueries dans leur ancien emballage (ancienne vignette) pendant les délais de transition prévus ?

Oui, ces médicaments peuvent être fournis aux drogueries avec les anciens éléments d'emballage (vignette C) pendant les délais de transition fixés dans les textes publiés. Toutefois, cela ne s'applique pas aux médicaments pour lesquels une mise en garde doit désormais être ajoutée sur l'emballage.

7.3. Lorsqu'ils déposaient une demande via le portail eGov ou recevaient une mise à jour de la part de Swissmedic, les titulaires d'autorisation recevaient jusqu'ici un e-mail d'information automatique. Cela est-il toujours le cas ou y a-t-il des changements à ce niveau ?

L'envoi automatique d'e-mails d'information reste en place comme auparavant.

7.4. Comment le transfert d'une autorisation existante à un nouveau titulaire est-il géré (type de modification) en vertu des nouvelles ordonnances ? Le futur titulaire de l'autorisation doit-il toujours soumettre une demande de transfert ? Un délai de 30 jours s'applique-t-il désormais, comme c'est le cas dans l'UE ? Quels frais génèrent un tel transfert ?

Comme c'est le cas dans l'UE, le transfert d'une autorisation n'est pas considéré comme une modification, mais comme une « autre » demande (« *Other* »). Il appartient toujours au futur titulaire de l'autorisation de présenter la demande, qui doit parvenir à Swissmedic au moins trois mois avant la date prévue du transfert. Des informations plus détaillées sont disponibles dans le Guide complémentaire *Transfert de l'autorisation HMV4*.

7.5. Pour une plus grande sécurité des patients, peut-on intégrer la mention « La dernière version approuvée de cette notice d'emballage est disponible à l'adresse www.swissmedicinfo.ch » dans la notice d'emballage ?

La phrase que vous proposez ne doit **pas** être insérée dans les notices d'emballage, pour plusieurs raisons : Swissmedic a notamment cédé la responsabilité de la publication à une « institution sous la forme d'une fondation » (refdata). De plus, le libellé de la rubrique 16 de l'information destinée aux patients est fixe et doit être conforme aux prescriptions de l'annexe de l'OEMéd. Aucun complément n'est autorisé.

7.6. Selon la LPT_h révisée et le 4^e train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques, différentes modifications d'un seul type ou de types différents (IA, IB, II) peuvent être soumises collectivement dans le cadre d'une demande multiple. Toutes les modifications sont alors évaluées et clôturées en même temps. La durée du traitement de la demande correspond au délai le plus long applicable aux modifications comprises dans la demande multiple. Nous avons constaté qu'un seul numéro de demande est affiché sur le portail Swissmedic pour une demande multiple et estimons, d'une manière générale, que cela est pertinent. La demande est désignée par l'une des catégories de demande revendiquées. Toutefois, il n'apparaît pas dans le suivi de la demande (*Application Tracking*) qu'il ne s'agit pas seulement de la modification désignée, mais d'une demande multiple avec différents types de modification. Nous trouvons que cela prête quelque peu à confusion. Est-il prévu que la rubrique « *Application Type* » du portail puisse aussi indiquer à l'avenir « *Collective Application* », p. ex. ?

Oui, « seule » la demande de modification qui détermine la procédure est effectivement affichée sur le portail Swissmedic en cas de demande multiple, sans qu'aucune mention spécifique n'indique qu'il s'agit d'une demande multiple.

Swissmedic étudie actuellement s'il serait possible d'élargir les informations affichées sur le portail pour les demandes multiples.

7.7. Avant de soumettre une modification, l'UE nous offre la possibilité de présenter une demande de renseignement contraignant sur la classification pour que nous puissions nous assurer que l'EMA acceptera les classifications divergeant des lignes directrices. Pouvons-nous également soumettre les modifications selon la classification acceptée par l'EMA ? **Nouveauté de juillet 2019**

Pour classer les modifications et fixer les modalités de leur soumission, Swissmedic se base sur les directives correspondantes accessibles à tous, c'est-à-dire sur le règlement (CE) n° 1234/2008 et sur les lignes directrices de la Commission européenne fondées sur ce règlement (voir à ce sujet l'art. 25, al. 1 de l'ordonnance sur les médicaments [OMéd, RS 812.212.21]). Les conventions bilatérales conclues individuellement par l'EMA ou une autorité nationale avec un titulaire d'autorisation ne peuvent pas être prises en considération dans les demandes présentées à Swissmedic.