

FR

FR

FR



COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

Bruxelles, le 10.12.2008
COM(2008) 665 final

2008/0260 (COD)

Proposition de

DIRECTIVE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

**modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant
un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain**

{SEC(2008) 2670}

{SEC(2008) 2671}

EXPOSÉ DES MOTIFS

1. CONTEXTE DE LA PROPOSITION

1.1. Motifs et objectifs de la proposition

Les médicaments contribuent grandement à la santé des citoyens européens. Leur découverte, leur mise au point et leur utilisation efficace permettent d'améliorer la qualité de vie, de réduire la durée d'hospitalisation et de sauver des vies. Mais les médicaments peuvent également être nocifs et leurs effets indésirables représentent pour la santé publique de la Communauté un fardeau important. Il est estimé que les effets indésirables de médicaments sont à l'origine de 5 % des hospitalisations, que 5 % des personnes hospitalisées en souffrent et que ces effets sont la cinquième cause de décès en milieu hospitalier.

Certains effets indésirables ne sont détectés qu'une fois le médicament autorisé, et le profil de sécurité du médicament ne peut être réellement connu qu'une fois ce dernier commercialisé. Aussi, pour protéger la santé publique, des règles de pharmacovigilance s'imposent afin de prévenir, de détecter et d'évaluer les effets indésirables des médicaments.

Les règles communautaires adoptées à ce jour ont contribué de façon importante à l'objectif consistant à surveiller en permanence, sous l'aspect de la sécurité, les médicaments dont la mise sur le marché communautaire a été autorisée. Toutefois, vu l'expérience acquise et après l'évaluation, par la Commission, du système communautaire de pharmacovigilance, il est clairement apparu que des mesures devaient être prises en vue d'améliorer le fonctionnement des règles communautaires de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain.

Les propositions visent donc à renforcer et à rationaliser le système communautaire de pharmacovigilance des médicaments à usage humain en modifiant les deux actes législatifs régissant ce domaine, dans le but général de mieux protéger la santé publique, d'assurer le bon fonctionnement du marché intérieur et de simplifier les règles et procédures actuelles. Les objectifs spécifiques sont les suivants:

- définir clairement les rôles et les responsabilités des principaux acteurs concernés, ainsi que les obligations auxquelles ils sont soumis dans l'exécution de leurs fonctions;
- rationaliser le processus décisionnel de l'UE sur les questions de sécurité des médicaments afin de garantir que les mesures adoptées soient également et pleinement appliquées à tous les médicaments concernés dans l'ensemble de la Communauté, afin d'éviter que les patients ne soient exposés à des risques inutiles;
- améliorer la transparence et la communication en matière de sécurité des médicaments afin de renforcer la confiance des patients et des professionnels de la santé, de les aider à mieux comprendre les questions liées à la sécurité des médicaments et d'améliorer l'efficacité des avertissements importants;
- renforcer les systèmes de pharmacovigilance dans les entreprises, en permettant à ces dernières d'améliorer leur système de façon constante, tout en réduisant leur charge administrative;
- assurer la collecte proactive et proportionnée de données de très bonne qualité concernant la sécurité des médicaments par la gestion des risques et la collecte

structurée de données sous la forme d'études de sécurité post-autorisation, tout en rationalisant la notification tant ponctuelle que périodique des effets indésirables présumés;

- associer les parties concernées aux activités de pharmacovigilance, notamment en permettant aux patients de notifier directement les effets indésirables présumés et en assurant la participation des patients et des professionnels de la santé au processus décisionnel;
- simplifier les procédures communautaires de pharmacovigilance actuellement en vigueur, avec les gains d'efficacité qui en découlent à la fois pour l'industrie pharmaceutique et les instances de réglementation.

1.2. Contexte général

La pharmacovigilance se définit comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments.

La Communauté dispose d'une législation sur les médicaments et sur la pharmacovigilance depuis 1965. Jusqu'ici, il n'y a pas eu d'examen systématique de la législation communautaire en matière de pharmacovigilance, de son fonctionnement et de ses effets sur la protection de la santé publique. C'est pourquoi les services de la Commission ont lancé, en 2004, une étude indépendante sur le fonctionnement du système communautaire de pharmacovigilance. Le rapport présenté à la suite de cette étude indépendante et la vaste consultation publique organisée par la suite ont révélé plusieurs défaillances.

1.3. Les dispositions en vigueur dans le domaine de la proposition

Les règles communautaires harmonisées sur la pharmacovigilance des médicaments à usage humain sont définies dans:

- le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments¹, qui s'applique aux médicaments autorisés par la Commission conformément à la procédure prévue par ce règlement (appelée «procédure centralisée»);
- la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain², qui énonce des règles générales relatives aux médicaments à usage humain et des règles spécifiques relatives aux médicaments autorisés par les États membres.

Bien que, sur le fond, les règles soient pratiquement les mêmes, certaines divergences existent, tandis que plusieurs dispositions identiques se retrouvent dans les deux actes législatifs. Il convient donc de les rationaliser et de les simplifier en énonçant toutes les dispositions générales dans le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (la directive 2001/83/CE), en prévoyant des renvois à ces dispositions dans le règlement régissant la procédure centralisée (le règlement (CE) n° 726/2004) et, uniquement lorsque cela

¹ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

² JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

se justifie, des dispositions spécifiques pour les médicaments autorisés selon la procédure d'autorisation centralisée.

1.4. Cohérence avec les autres politiques et objectifs de l'Union

Les propositions sont conformes à l'objectif général de la législation communautaire sur les médicaments à usage humain, qui consiste à supprimer les disparités entre les dispositions nationales afin d'assurer le bon fonctionnement du marché intérieur de ces médicaments, tout en préservant un haut niveau de protection de la santé publique et humaine. Elles sont également conformes à l'article 152, paragraphe 1, du traité instituant la Communauté européenne, qui dispose qu'un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de la Communauté.

La proposition cadre aussi avec l'initiative de la Commission sur la sécurité des patients³ et les travaux de la Commission en vue de stimuler l'innovation dans le secteur pharmaceutique, au titre du 7^e programme-cadre en général et de l'initiative en matière de médicaments innovants⁴ en particulier. La proposition est également cohérente avec les projets communautaires visant à développer et valider l'utilisation d'outils innovants en matière de technologie de l'information pour identifier les incidents liés à l'utilisation d'un médicament⁵.

2. CONSULTATION DES PARTIES INTERESSEES ET EVALUATION D'IMPACT

2.1. Consultation des parties intéressées

Toutes les parties intéressées, en particulier les patients et les professionnels de la santé, les autorités compétentes des États membres et le secteur pharmaceutique, ont été largement consultés au sujet de cette proposition. Divers modes de consultation ont été utilisés, à savoir deux consultations publiques en ligne, ainsi que des ateliers spécialisés, des questionnaires et des réunions bilatérales.

Des informations supplémentaires sur ces consultations figurent dans l'évaluation d'impact jointe à la présente proposition. Les résultats détaillés des deux volets de la consultation, y compris les réponses aux consultations individuelles, sont disponibles sur le site suivant:

http://ec.europa.eu/entreprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance/pharmacovigilance_key.htm

2.2. Évaluation d'impact

Les détails de l'évaluation d'impact figurent dans le document de travail des services de la Commission, intitulé «Évaluation d'impact», qui est joint à la présente proposition.

L'évaluation d'impact parvient à la conclusion que le système européen de pharmacovigilance rendu plus clair, plus efficace et de meilleure qualité par des modifications du cadre juridique

³ Voir: http://ec.europa.eu/health/ph_overview/patient_safety/consultation_en.htm.

⁴ Voir: http://imi.europa.eu/documents_en.html.

⁵ Un certain nombre de projets communautaires visent à fournir des indications intéressantes afin d'améliorer la pharmacovigilance en analysant, par le recours aux technologies de l'information, les informations disponibles dans les dossiers médicaux électroniques, y compris les projets cofinancés au titre du 7^e programme-cadre de recherche.

communautaire existant permettra d'améliorer considérablement la santé publique et se traduira par une réduction générale des coûts pour le secteur pharmaceutique de l'UE.

3. ÉLÉMENTS JURIDIQUES DE LA PROPOSITION

3.1. Résumé de l'action proposée

Les éléments essentiels des propositions peuvent se résumer comme suit:

Des rôles et des responsabilités clairement définis

Dans certains cas, les dispositions de la législation actuelle sont ambiguës ou entraînent des chevauchements en ce qui concerne les responsabilités en matière de pharmacovigilance.

Les **tâches et responsabilités des parties concernées** (les États membres, l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché) **définies dans la législation** sont clarifiées et codifiées, et le concept et la portée des bonnes pratiques de vigilance sont précisés à l'intention de toutes les parties concernées par la pharmacovigilance. Dans l'ensemble, les tâches fondamentales de l'Agence dans le domaine de la pharmacovigilance, définies dans le règlement (CE) n° 726/2004 sont maintenues, mais le rôle de coordination de l'Agence au centre du système communautaire de pharmacovigilance est renforcé. Les États membres doivent rester des acteurs clés du fonctionnement de la pharmacovigilance dans la Communauté et pouvoir disposer de mécanismes renforcés pour la coopération et la répartition des tâches. Les responsabilités en matière de pharmacovigilance des titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont également clarifiées, notamment en ce qui concerne l'étendue de l'obligation qui leur est faite de surveiller en permanence la sécurité des médicaments pour que toutes les informations disponibles soient portées à la connaissance des autorités.

Un **nouveau comité scientifique chargé de la pharmacovigilance** est créé au sein de l'Agence: le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Ce comité est appelé à jouer un rôle clé dans les évaluations de pharmacovigilance dans la Communauté en apportant son concours à la fois au comité des médicaments à usage humain faisant partie de l'Agence (chargé de rendre des avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain dans le cadre des procédures communautaires) et au groupe de coordination des États membres institué par la directive 2001/83/CE (compétent dans le domaine des procédures d'autorisation nationales).

La **mission du groupe de coordination**, composé de représentants des États membres et institué par l'article 27 de la directive 2001/83/CE, est renforcée dans le but d'établir une coopération plus étroite entre les États membres dans le domaine de la pharmacovigilance et d'améliorer la répartition des tâches.

La **procédure communautaire d'évaluation des risques de sécurité graves posés par des médicaments autorisés au niveau national** est simplifiée par l'imposition aux États membres de critères clairs et obligatoires pour l'ouverture de la procédure, par l'adoption de règles propres à garantir que tous les médicaments concernés sont pris en considération, par la mise en place d'une procédure d'évaluation pour le comité consultatif pour l'évaluation des risques dans le domaine de la pharmacovigilance et par l'institution de règles relatives au suivi ultérieur en ce qui concerne le respect des termes des autorisations de mise sur le marché en vue de l'adoption de mesures harmonisées dans l'ensemble de la Communauté.

Transparence et communication

Un renforcement de la transparence et de la communication en matière de sécurité des médicaments devrait permettre aux patients et aux professionnels de la santé de mieux comprendre les questions liées à la sécurité des médicaments et le système réglementaire et d'améliorer leur confiance en ceux-ci. Des messages clairs, coordonnés par l'UE, sur les questions liées à des risques de sécurité spécifiques permettront une utilisation plus sûre des médicaments.

Le renforcement de la base de données Eudravigilance, qui devrait devenir le point unique centralisant les notifications d'informations de pharmacovigilance concernant les médicaments à usage humain autorisés dans la Communauté, permettra à toutes les autorités compétentes de recevoir les informations, d'y avoir accès et de les partager simultanément, tout en se voyant garantir un accès approprié aux données contenues dans la base de données Eudravigilance.

Coordination, par la Communauté, de la communication sur les questions liées à la sécurité et création d'un portail web européen sur la sécurité des médicaments: les principes régissant la communication au sujet d'importantes questions de sécurité, qu'elles soient nouvelles ou en évolution, doivent être définis dans la législation. Les communications des États membres concernant des questions relatives à des substances actives autorisées dans plusieurs d'entre eux doivent être coordonnées par l'Agence. Celle-ci doit en outre mettre en place et gérer un portail web européen sur la sécurité des médicaments, qui sera la principale plate-forme de diffusion des avertissements relatifs à la sécurité des médicaments au niveau de l'UE et qui contiendra des liens vers les portails web des autorités compétentes des États membres.

Une nouvelle rubrique «informations essentielles» devrait être ajoutée dans le résumé des caractéristiques et la notice du produit qui accompagnent chaque médicament mis sur le marché communautaire.

Obligations incombant au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché en matière de pharmacovigilance

La législation actuelle exige la présentation, lors du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, d'une «description détaillée du système de pharmacovigilance», qui doit être tenue à jour pour chaque autorisation. Les propositions simplifient l'exigence actuelle.

«**Dossier permanent de système de pharmacovigilance**»: dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, seuls les éléments essentiels du système de pharmacovigilance doivent être présentés, mais, en contrepartie, les entreprises sont tenues de conserver un dossier détaillé dans leurs locaux.

Planification de la gestion des risques et études de sécurité non interventionnelles

Une planification plus rationnelle de la gestion des risques devrait garantir que les évaluations de la sécurité des médicaments s'effectuent de manière prospective (c'est-à-dire sur la base de la planification de la gestion des risques) et que des études de sécurité de grande qualité et à but non publicitaire ne soient réalisées que si des préoccupations en matière de sécurité le justifient.

En application des dispositions en vigueur, les demandeurs d'une autorisation de mise sur le marché peuvent, s'ils le jugent approprié, présenter un **système de gestion des risques pour des médicaments spécifiques**, mais il n'existe aucune base juridique dont les autorités compétentes peuvent se prévaloir pour l'exiger. Les propositions exigent la mise en place d'un système de gestion des risques pour chaque nouveau médicament autorisé dans la Communauté (ou pour des médicaments existants dont la sécurité est source de préoccupations); ce système doit être proportionné aux risques avérés ou potentiels, ainsi qu'au besoin d'informations supplémentaires sur le médicament.

Principes directeurs harmonisés et procédure de contrôle des études de sécurité post-autorisation non interventionnelles (c'est-à-dire des études de sécurité de médicaments autorisés qui ne sont pas des essais cliniques), notamment pour s'assurer de leur nature non publicitaire, et pour le suivi de toutes les informations relatives à la sécurité générées par ces études.

Notification des effets indésirables observés

Les règles en vigueur en matière de notification s'appliquent indifféremment à tous les médicaments, quels que soient leurs risques connus, et font intervenir plusieurs autorités lorsqu'un produit est autorisé dans plusieurs États membres, ce qui donne lieu à une multiplication inutile des évaluations, car il n'existe aucune disposition permettant de regrouper les évaluations par produit ou par substance. En outre, la notion d'effet indésirable est liée à celle d'effet secondaire dans des conditions normales d'utilisation du médicament, tandis que d'autres effets secondaires (résultant, par exemple, d'une erreur de médication ou d'un surdosage) ne sont pas nécessairement signalés. Les propositions visent à rendre la notification proportionnée aux risques, à permettre aux patients de signaler les effets secondaires qu'ils ont subis et à garantir que les surdosages et les erreurs de médication soient signalés.

Simplification de la notification des effets indésirables. Il est proposé de simplifier considérablement les règles de notification en faisant en sorte que toutes les données relatives à des effets indésirables soient directement communiquées à la base de données Eudravigilance par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les États membres. Avec ce nouveau procédé de notification, il ne sera plus nécessaire de prévoir des règles de communication différentes selon que les médicaments ont été autorisés par la procédure centralisée ou par les États membres.

Veille bibliographique des publications scientifiques par l'Agence: L'Agence devra assumer une nouvelle tâche consistant à suivre certaines publications scientifiques et à saisir dans la base de données Eudravigilance les cas d'effets indésirables observés.

Les erreurs de médication qui entraînent l'apparition d'un effet indésirable doivent être signalées aux autorités compétentes en matière de médicaments: la définition de l'effet indésirable doit être clarifiée pour qu'il soit clairement spécifié que les entreprises doivent signaler aux autorités compétentes en matière de médicaments les erreurs de médication qui entraînent l'apparition d'un effet indésirable et pour assurer un échange de données entre toutes les autorités compétentes des États membres (y compris entre les autorités compétentes en matière de médicaments et celles chargées de la sécurité des patients).

Clarifier la **base juridique concernant le signalement, par les patients**, de tout effet indésirable présumé.

Actuellement, les rapports périodiques actualisés de sécurité sont de simples listes d'effets indésirables et, comme les notifications relatives aux effets indésirables, ils sont présentés pour tous les médicaments. Comme aucune disposition ne prévoit le regroupement des rapports et des évaluations par produit ou par substance, les mêmes rapports et évaluations sont reproduits inutilement. La mise à jour des informations sur les médicaments que ces évaluations imposent n'est pas régie en détail par la législation en vigueur. Les propositions simplifient l'obligation faite aux entreprises de présenter des rapports périodiques actualisés de sécurité et la rendent proportionnée aux connaissances sur la sécurité ou les risques du médicament; elles introduisent des mécanismes de collaboration pour la réalisation des évaluations, un rôle central étant réservé, dans tous les cas, au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, et pour une mise à jour plus rapide des informations relatives aux médicaments grâce à des procédures claires.

Comme les informations sur les effets indésirables sont directement notifiées à la base de données Eudravigilance, **l'objet des rapports périodiques actualisés de sécurité** est modifié de sorte que ces rapports présentent une analyse de l'équilibre risque/bénéfice d'un médicament plutôt qu'une énumération détaillée des cas individuels signalés. En outre, **les obligations relatives à l'établissement des rapports périodiques actualisés de sécurité sont modifiées pour les rendre proportionnées aux risques** posés par les médicaments, les rapports systématiques n'étant plus nécessaires dans le cas de médicaments considérés comme présentant un faible risque si de tels rapports sont jugés inutilement répétitifs (étant entendu qu'ils pourront toujours être demandés de façon ponctuelle).

Le **suivi réglementaire des évaluations des rapports périodiques actualisés de sécurité** est explicitement prévu afin de garantir un lien clair entre les évaluations en matière de pharmacovigilance, d'une part, et l'examen et la mise à jour des autorisations de mise sur le marché délivrées dans la Communauté, d'autre part.

Les propositions instaurent un **cadre pour le partage des ressources entre les autorités compétentes en vue de l'évaluation et du suivi des rapports périodiques actualisés de sécurité** et prévoient une participation intensive du comité consultatif de l'Agence pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Il est prévu de n'effectuer qu'une seule évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité pour les médicaments autorisés dans plusieurs États membres, y compris pour tous les produits contenant la même substance active. Pour rendre le système plus efficace, il ne sera procédé qu'à une seule évaluation lorsqu'un problème de pharmacovigilance concerne des produits autorisés par les États membres et des produits autorisés par la Commission.

3.2. Base juridique

La proposition repose sur l'article 95 du traité CE. L'article 95, qui prescrit l'application de la procédure de codécision visée à l'article 251, constitue la base juridique pour la réalisation des objectifs énoncés à l'article 14 du traité, notamment de la libre circulation des marchandises (article 14, paragraphe 2), en l'occurrence celle des médicaments à usage humain.

S'il est vrai que la réglementation relative aux médicaments doit essentiellement viser à préserver la santé publique, depuis que le traité d'Amsterdam est entré en vigueur, c'est l'article 95 qui constitue la base juridique de la législation communautaire relative aux médicaments à usage humain, y compris la directive 2001/83/CE et le règlement (CE)

n° 726/2004⁶, car les différences entre les dispositions législatives, réglementaires et administratives nationales en matière de médicaments sont susceptibles d'entraver les échanges intracommunautaires et, partant, de nuire directement au fonctionnement du marché intérieur. Toute mesure visant à promouvoir l'élaboration et l'autorisation de médicaments est donc justifiée au niveau européen dès lors qu'il s'agit d'éliminer ces obstacles ou d'en prévenir l'apparition.

3.3. Principe de subsidiarité

Les règles communautaires en matière de pharmacovigilance permettent d'assurer une protection optimale de la santé publique selon les mêmes normes dans l'ensemble de la Communauté. Des actions divergentes des États membres empêcheraient la mise en commun complète des données relatives à la sécurité et augmenteraient la charge administrative pesant sur les autorités compétentes et le secteur pharmaceutique. Un manque de coordination empêcherait les États membres d'avoir accès à la meilleure expertise scientifique et pharmaceutique pour l'évaluation de la sécurité des médicaments et pour la réduction des risques.

L'évaluation d'impact a montré que les efforts actuellement déployés en vue d'améliorer le système communautaire de pharmacovigilance par une meilleure mise en œuvre du cadre juridique actuel, assureraient certes une réelle amélioration du système lui-même, mais ne seraient pas suffisants pour susciter le changement radical nécessaire pour réduire le lourd fardeau que constituent pour la santé publique les effets indésirables associés aux médicaments.

3.4. Principe de proportionnalité

La proposition a été soigneusement élaborée en concertation étroite avec les acteurs concernés, notamment ceux auxquels les dispositions juridiques imposent des obligations directes, afin de mieux protéger la santé publique sans imposer de charge réglementaire inutile. Elle repose sur des structures existantes (notamment l'Agence européenne des médicaments et les autorités compétentes des États membres), sur des procédures existantes (notamment les procédures de communication et de saisine), sur des ressources existantes (notamment la base de données communautaire en matière de pharmacovigilance) et sur des pratiques existantes (notamment la collaboration entre États membres). Son but est d'optimiser l'efficacité des processus, la qualité des données recueillies et celle des décisions prises, pour le plus grand bénéfice de la santé publique. En rendant plus efficace le système communautaire de pharmacovigilance, la proposition libérera des ressources actuellement mobilisées pour satisfaire à des obligations faisant double emploi et à des procédures administratives complexes, et ces ressources pourront ensuite être affectées à des activités visant à promouvoir et protéger directement la santé publique, notamment en vue d'une meilleure communication sur les avantages et les risques des médicaments.

La proposition ne va pas au-delà de ce qui est nécessaire pour réaliser l'objectif poursuivi, à savoir renforcer et rationaliser le système communautaire de pharmacovigilance. L'évaluation d'impact a montré qu'il en résulterait une réduction des coûts pour l'industrie et un

⁶ Le règlement (CE) n° 726/2004 se fonde également sur l'article 152, paragraphe 4, point b), pour ce qui est de la réglementation des médicaments vétérinaires, qui n'entrent pas dans le champ d'application des présentes propositions.

accroissement des coûts pour les instances de réglementation (les autorités compétentes nationales et l'Agence), qui sera compensé par les redevances versées par les entreprises. Cette hausse des coûts est modeste par rapport aux économies qui devraient en résulter pour la société, notamment une réduction du nombre d'hospitalisations et de séjours prolongés à l'hôpital causés par des effets indésirables des médicaments.

3.5. Choix des instruments

La proposition vise à modifier les dispositions en vigueur en matière de pharmacovigilance concernant les médicaments à usage humain, contenues dans le règlement (CE) n° 726/2004 et dans la directive 2001/83/CE. Un règlement et une directive modificatifs sont dès lors considérés comme étant les instruments juridiques les plus appropriés.

4. INCIDENCE BUDGETAIRE

La proposition n'a pas d'incidence sur le budget de la Communauté.

5. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

5.1. Simplification

La présente initiative porte la référence 2008/ENTR/003 dans le programme de travail de la Commission. Elle figure dans le programme législatif et de travail de la Commission pour 2008, à l'annexe 1 (Initiatives stratégiques et prioritaires)⁷.

Les propositions prévoient des dispositions fondamentales pour la simplification du système communautaire de pharmacovigilance, et notamment une collaboration plus étroite entre les autorités, qui permettra d'optimiser l'expertise disponible, la répartition du travail et le renforcement du rôle du groupe de coordination des États membres afin de garantir un meilleur usage des ressources peu abondantes et de réduire la répétition inutile des activités, la simplification des rapports périodiques actualisés de sécurité et de la notification des effets indésirables, et enfin, le dossier permanent du système de pharmacovigilance à mettre en place par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

5.2. Espace économique européen

Le texte proposé présente de l'intérêt pour l'EEE.

⁷ http://ec.europa.eu/atwork/programmes/docs/clwp2008_en.pdf (voir page 20).

Proposition de

DIRECTIVE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission⁸,

vu l'avis du Comité économique et social européen⁹,

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité¹⁰,

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain¹¹ définit des règles harmonisées concernant l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance applicables aux médicaments dans la Communauté.
- (2) Des règles de pharmacovigilance sont nécessaires à la protection de la santé publique car elles permettent de prévenir, de détecter et d'évaluer les effets indésirables des médicaments mis sur le marché de la Communauté, dans la mesure où le profil de sécurité des médicaments ne peut être connu dans son intégralité qu'après la commercialisation de ces produits.
- (3) Au vu de l'expérience acquise et après l'évaluation, par la Commission, du système communautaire de pharmacovigilance, il apparaît clairement que des mesures s'imposent en vue d'améliorer la mise en œuvre des règles

⁸ JO C , p. .

⁹ JO C , p. .

¹⁰ JO C , p. .

¹¹ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

communautaires de pharmacovigilance applicables aux médicaments à usage humain.

- (4) S'il est vrai que la réglementation relative aux médicaments doit viser fondamentalement à préserver la santé publique, cet objectif doit être réalisé par des moyens qui n'entravent pas la libre circulation des médicaments sûrs à l'intérieur de la Communauté. L'évaluation du système communautaire de pharmacovigilance a permis de constater que les actions divergentes des États membres sur des questions liées à la sécurité des médicaments sont sources d'obstacles à la libre circulation de ces produits. Afin de prévenir ou d'éliminer ces obstacles, il y a lieu de renforcer et de rationaliser les dispositions en vigueur au niveau communautaire en matière de pharmacovigilance.
- (5) Par souci de clarté, il convient de modifier la définition de l'expression «effet indésirable» de telle sorte qu'elle recouvre non seulement les réactions nocives et non voulues résultant de l'utilisation autorisée d'un médicament aux posologies normales, mais aussi les erreurs de médication et les utilisations non conformes au résumé autorisé des caractéristiques du produit, y compris le mésusage et l'abus de médicaments.
- (6) Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait mettre en place un système de pharmacovigilance garantissant le suivi et la surveillance d'un ou de plusieurs de ses médicaments autorisés, et enregistrer les informations pertinentes dans un dossier permanent de système de pharmacovigilance, constamment disponible à des fins de vérification. Les autorités compétentes devraient prendre en charge la surveillance de ces systèmes. Un résumé du système de pharmacovigilance devrait par conséquent être soumis parallèlement à la demande d'autorisation de mise sur le marché et mentionner l'adresse du site où le dossier permanent correspondant au médicament en cause est tenu à jour et peut faire l'objet de vérifications.
- (7) Il convient que, pour chaque médicament, la pharmacovigilance soit planifiée individuellement par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'un système de gestion des risques et qu'elle soit organisée de façon proportionnée aux risques avérés, aux risques potentiels ainsi qu'au besoin d'informations supplémentaires sur le médicament. Il convient également de faire en sorte que toute mesure essentielle prévue par un système de gestion des risques soit mentionnée à titre de condition dans l'autorisation de mise sur le marché.
- (8) Afin de permettre le recueil de toutes les informations supplémentaires éventuellement nécessaires concernant la sécurité de médicaments autorisés, les autorités compétentes devraient avoir la faculté d'exiger la réalisation d'études de sécurité post-autorisation au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou par la suite; cette obligation devrait figurer à titre de condition dans l'autorisation de mise sur le marché.

- (9) Lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est assortie de l'obligation de réaliser une étude de sécurité post-autorisation ou comporte des conditions ou des restrictions en vue de l'utilisation sûre et efficace du médicament, il convient que celui-ci fasse l'objet d'une surveillance approfondie sur le marché. Les patients et les professionnels de la santé devraient être encouragés à signaler tout effet indésirable présumé concernant de tels médicaments et une liste de ces produits, consultable par le grand public, devrait être tenue à jour par l'Agence européenne des médicaments, instituée par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments¹² (ci-après «l'Agence»).
- (10) Pour permettre aux professionnels de la santé et aux patients d'identifier aisément les informations les plus importantes sur les médicaments qu'ils utilisent, il convient que le résumé des caractéristiques du produit et la notice comportent une rubrique présentant succinctement les informations essentielles relatives au médicament, ainsi que des recommandations visant à en retirer le maximum de bénéfices, tout en en réduisant au minimum les risques liés à son utilisation.
- (11) L'expérience a démontré le besoin de clarifier les responsabilités incombant aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché en matière de pharmacovigilance pour les médicaments autorisés. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché devrait être chargé de surveiller en permanence la sécurité de ses produits, d'informer les autorités de toute modification de nature à influencer sur l'autorisation de mise sur le marché et de veiller à ce que les informations relatives au médicament soient à jour. Puisque l'on ne peut exclure que les médicaments soient utilisés d'une manière qui ne corresponde pas aux termes de leur autorisation de mise sur le marché, la responsabilité des titulaires doit s'étendre à toutes les informations disponibles, y compris les résultats d'essais cliniques ou d'autres études, ainsi que les notifications d'utilisations du médicament non conformes au résumé des caractéristiques du produit. De même, il y a lieu de faire en sorte que toutes les informations pertinentes recueillies concernant la sécurité des médicaments soient prises en considération lors du renouvellement des autorisations de mise sur le marché.
- (12) Afin de garantir une coopération étroite entre les États membres en matière de pharmacovigilance, il convient de modifier la mission du groupe de coordination institué en vertu de l'article 27 de la directive 2001/83/CE, afin de lui confier l'examen de questions liées à la pharmacovigilance pour tous les médicaments autorisés par les États membres. Pour pouvoir s'acquitter de ces nouvelles tâches, le groupe de coordination devrait être renforcé par la définition de règles claires

¹² JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

concernant la compétence scientifique requise, l'adoption des avis, la transparence, l'indépendance et le secret professionnel auquel ses membres sont tenus, et concernant la nécessaire coopération entre la Communauté et les instances nationales.

- (13) Afin de garantir un niveau de compétence scientifique identique à tous les niveaux, tant national que communautaire, pour la prise de décisions en matière de pharmacovigilance, il convient que le groupe de coordination puisse faire appel, dans l'exercice de ses activités de pharmacovigilance, aux conseils du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence.
- (14) Pour éviter la répétition inutile de travaux, le groupe de coordination devrait rendre un avis unique sur les évaluations de pharmacovigilance dans le cas de médicaments autorisés dans plusieurs États membres. L'accord des membres du groupe de coordination devrait suffire pour la mise en œuvre de mesures de pharmacovigilance dans toute la Communauté. Si le groupe de coordination ne parvient pas à s'entendre, la Commission devrait être habilitée à statuer en arrêtant une décision adressée aux États membres.
- (15) Il convient en outre qu'une seule évaluation soit effectuée en cas de problèmes de pharmacovigilance liés à des médicaments autorisés par les États membres et à des médicaments autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004. Dans de tels cas, la Commission devrait adopter des mesures harmonisées s'appliquant à tous les médicaments en question sur la base d'une évaluation communautaire.
- (16) Les États membres devraient mettre en œuvre un système de pharmacovigilance en vue de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, notamment en ce qui concerne les effets indésirables présumés, le mésusage et l'abus de médicaments ainsi que les erreurs de médication; ils devraient veiller à la qualité dudit système en assurant un suivi des effets indésirables présumés observés.
- (17) En vue d'améliorer encore la coordination des ressources entre les pays, un État membre devrait avoir la faculté de déléguer certaines tâches de pharmacovigilance à un autre État membre.
- (18) Afin de simplifier la notification des effets indésirables présumés, il convient que les titulaires des autorisations de mise sur le marché et les États membres ne signalent de tels effets que par l'intermédiaire du réseau communautaire de traitement et de bases de données de pharmacovigilance visé à l'article 57, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après «la base de données Eudravigilance»).
- (19) Dans un souci de transparence accrue des activités de pharmacovigilance, les États membres devraient mettre sur pied et tenir à jour des portails web sur la sécurité des médicaments. Dans le même esprit, les titulaires d'autorisations de

mise sur le marché devraient prévenir les autorités des avertissements de sécurité qu'ils comptent diffuser et les autorités devraient procéder de même entre elles.

- (20) Il importe que les règles communautaires en matière de pharmacovigilance continuent de s'appuyer sur le rôle de surveillance essentiel pour la sécurité que jouent les professionnels de la santé et qu'elles tiennent compte du fait que les patients sont aussi bien placés pour signaler les effets indésirables des médicaments. Il y a donc lieu de faciliter la notification des effets indésirables présumés des médicaments par les professionnels de la santé et les patients, et de leur indiquer la marche à suivre à cet effet.
- (21) Toutes les informations sur les effets indésirables devant être envoyées directement à la base de données Eudravigilance, il convient de modifier le contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité de telle sorte que ceux-ci présentent une analyse du rapport bénéfice/risque du médicament concerné plutôt qu'une énumération détaillée des différents cas individuels observés, déjà signalés dans la base de données.
- (22) Les exigences relatives aux rapports périodiques actualisés de sécurité devraient être proportionnées aux risques posés par les médicaments. Il convient dès lors que ces rapports soient liés au système de gestion des risques dans le cas des nouveaux médicaments autorisés et ne soient pas requis de manière systématique pour les médicaments génériques, les médicaments d'un usage bien établi, les médicaments soumis au consentement éclairé, les médicaments homéopathiques et les médicaments traditionnels à base de plantes, dûment enregistrés. Dans l'intérêt de la santé publique, il convient toutefois que les autorités exigent la remise de rapports périodiques actualisés de sécurité pour de tels médicaments s'il est nécessaire d'évaluer les risques qu'ils comportent ou si la validité des informations s'y rapportant doit être vérifiée.
- (23) Il convient d'accroître le partage de ressources entre les autorités compétentes aux fins de l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité. Une évaluation unique de ces rapports devrait être possible dans le cas de médicaments autorisés dans plusieurs États membres. De plus, des procédures devraient être définies pour la fixation d'une fréquence et de dates de remise uniques desdits rapports, pour tous les médicaments contenant la même substance active ou combinaison de substances actives.
- (24) Après une évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité, toute mesure en découlant tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées devrait être adoptée selon une procédure communautaire produisant un résultat harmonisé.
- (25) Les États membres devraient saisir systématiquement l'Agence concernant certaines questions de sécurité liées aux médicaments, donnant lieu ainsi à l'ouverture d'une évaluation communautaire de ces questions. Il est dès lors approprié de fixer des règles établissant une procédure d'évaluation par le comité

consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, ainsi que des règles concernant le suivi ultérieur de l'application des termes des autorisations de mise sur le marché, en vue de l'adoption de mesures harmonisées dans l'ensemble de la Communauté. L'ouverture d'une telle procédure étant soumise à un certain nombre de critères contraignants, il convient que cette procédure prime toute autre procédure qui pourrait être engagée concernant les questions de sécurité en cause, par exemple celles visées aux articles 31 et 36 de la directive 2001/83/CE.

- (26) Il est nécessaire d'établir des principes directeurs harmonisés ainsi qu'une supervision réglementaire concernant les études de sécurité post-autorisation qui sont non interventionnelles, qui sont lancées, gérées ou financées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, qui donnent lieu à la collecte d'informations auprès de patients ou de professionnels de la santé et qui, partant, ne sont pas soumises aux dispositions de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain¹³. Ces études devraient être placées sous la supervision de l'autorité compétente nationale lorsqu'elles sont menées dans un seul État membre, et sous celle du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance lorsqu'elles sont menées dans plusieurs États membres. Il y a lieu également de prévoir un suivi ultérieur, si nécessaire, en ce qui concerne le respect des termes des autorisations de mise sur le marché en vue de l'adoption de mesures harmonisées dans l'ensemble de la Communauté.
- (27) Pour garantir le respect des règles de pharmacovigilance, les États membres devraient veiller à ce que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché qui ne respectent pas leurs obligations en matière de pharmacovigilance soient passibles de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.
- (28) Dans un souci de protection de la santé publique, il convient d'assurer le financement adéquat des activités de pharmacovigilance par les autorités compétentes nationales. À cet effet, la perception de redevances devrait être possible. Cependant, la gestion des recettes ainsi perçues devrait être placée sous le contrôle permanent des autorités compétentes nationales afin de garantir leur indépendance.
- (29) Afin de faire face à de graves problèmes de disponibilité liés à l'éventuelle absence ou pénurie de produits autorisés ou mis sur le marché, les États membres devraient pouvoir, dans certaines conditions, déroger à certaines dispositions de la directive 2001/83/CE relatives aux exigences en matière d'étiquetage et d'emballage.

¹³ JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

- (30) Dans la mesure où l'objectif de la présente directive, qui est d'améliorer la sécurité des médicaments mis sur le marché de la Communauté de manière harmonisée dans tous les États membres, ne peut être suffisamment atteint par les États membres mais peut être mieux réalisé au niveau communautaire, la Communauté peut prendre des mesures, conformément au principe de subsidiarité consacré à l'article 5 du traité. Conformément au principe de proportionnalité tel qu'énoncé audit article, la présente directive n'excède pas ce qui est nécessaire pour atteindre cet objectif.
- (31) Les dispositions de la directive 2001/83/CE relatives à la surveillance des médicaments à usage humain constituent des dispositions spécifiques au sens de l'article 15, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 765/2008 du Parlement européen et du Conseil du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n° 339/93 du Conseil¹⁴.
- (32) La directive 2001/83/CE devrait dès lors être modifiée en conséquence,
- ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier
Modifications de la directive 2001/83/CE

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

1. L'article 1^{er} est modifié comme suit:
 - a) Le point 11) est remplacé par le texte suivant:
«11) effet indésirable: une réaction nocive et non voulue à un médicament;».
 - b) Le point 14) est remplacé par le texte suivant:
«14) effet indésirable présumé: un effet indésirable pour lequel un lien de causalité entre l'événement et le médicament ne peut être exclu;».
 - c) Le point 15) est remplacé par le texte suivant:
«15) étude de sécurité post-autorisation: une étude portant sur un médicament autorisé et visant à identifier, décrire ou quantifier un risque de sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques;».

¹⁴ JO L 218 du 13.8.2008, p. 30.

d) Les points 28 *ter*), 28 *quater*) et 28 *quinquies*) suivants sont insérés:

«28 *ter*) système de gestion des risques: un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier, de décrire, de prévenir ou de réduire au minimum les risques présentés par un médicament, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites interventions.

28 *quater*) système de pharmacovigilance: un système qui est employé par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et par les États membres afin de s'acquitter des tâches et des responsabilités leur incombant en application du titre IX et qui vise à surveiller la sécurité des médicaments autorisés et à repérer toute variation de leur rapport bénéfice/risque.

28 *quinquies*) dossier permanent de système de pharmacovigilance: une description détaillée du système de pharmacovigilance utilisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant un ou plusieurs médicaments autorisés;».

2. L'article 8, paragraphe 3, est modifié comme suit:

a) Le point *i bis*) est remplacé par le texte suivant:

«*i bis*) résumé décrivant le système de pharmacovigilance du demandeur et comprenant les éléments suivants:

- une preuve établissant que le demandeur a, à son service, une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance,
- l'indication de l'État membre de résidence de la personne qualifiée,
- les coordonnées de la personne qualifiée,
- une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste qu'il dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités énoncées au titre IX,
- l'adresse du site internet où le dossier permanent de système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné est disponible;».

b) Le point *i bis bis*) suivant est inséré:

«*i bis bis*) description détaillée du système de gestion des risques que le demandeur mettra en place pour le médicament concerné;».

c) Le point *l*) est remplacé par le texte suivant:

«l) des copies des documents suivants:

- toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour le médicament dans un autre État membre, comprenant un résumé des données figurant dans les rapports périodiques de sécurité et les notifications d'effets indésirables, ou dans un pays tiers, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec la présente directive est à l'examen;
 - le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en application de l'article 11 ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre en application de l'article 21, ainsi que la notice proposée conformément à l'article 59 ou approuvée par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 61;
 - les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision.»
- d) Le point n) est supprimé.
- e) Les alinéas suivants sont ajoutés:

«Le système de gestion des risques visé au premier alinéa, point *i bis bis*), est proportionné aux risques avérés et aux risques potentiels du médicament, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité postérieures à l'autorisation.

Les informations visées au premier alinéa, point l), sont mises à jour périodiquement.»

3. L'article 11 est modifié comme suit:

- a) Le point 3 *bis* suivant est inséré:

«3 *bis*. résumé des informations essentielles nécessaires pour une utilisation sûre et efficace du médicament;».

- b) L'alinéa suivant est ajouté:

«Aux fins de l'application du premier alinéa, point 3 *bis*, dans le cas de médicaments figurant sur la liste prévue à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004, le résumé inclut la mention suivante: «Ce médicament fait l'objet d'une surveillance approfondie. Prière de signaler tout effet indésirable présumé à <nom et adresse internet de l'autorité nationale compétente>.»

4. L'article 16 *octies*, paragraphe 1, est remplacé par le texte suivant:

«1. L'article 3, paragraphes 1 et 2, l'article 4, paragraphe 4, l'article 6, paragraphe 1, l'article 12, l'article 17, paragraphe 1, les articles 19, 20, 23, 24, 25, 40 à 52, 70 à 85, 101 à 108 *ter*, l'article 111, paragraphes 1 et 3, les articles 112, 116, 117, 118, 122, 123 et 125, l'article 126, deuxième alinéa, et l'article 127 de la présente directive ainsi que la directive 2003/94/CE de la Commission (*) s'appliquent par analogie à l'enregistrement de l'usage traditionnel délivré en vertu du présent chapitre.

(*) JO L 262 du 14.10.2003, p. 22.»

5. L'article 17 est modifié comme suit:

- a) Au paragraphe 1, deuxième alinéa, le nombre «27» est remplacé par «28».
- b) Au paragraphe 2, le nombre «27» est remplacé par «28».

6. À l'article 18, le nombre «27» est remplacé par «28».

7. À l'article 21, les paragraphes 3 et 4 sont remplacés par le texte suivant:

«3. Les autorités compétentes nationales rendent publiquement accessible sans tarder, pour chaque médicament qu'elles ont autorisé, l'autorisation de mise sur le marché, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que toute condition fixée en application des articles 21 *bis*, 22 et 22 *bis* et les délais éventuellement définis pour leur réalisation.

4. Les autorités compétentes nationales rédigent un rapport d'évaluation et des commentaires sur le dossier concernant les résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques et les systèmes de gestion des risques et de pharmacovigilance mis en place pour le médicament concerné. Le rapport d'évaluation est mis à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament deviennent disponibles.

Les autorités compétentes nationales mettent sans tarder à la disposition du public le rapport d'évaluation et font connaître les raisons justifiant leur avis, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale. Les motifs sont précisés séparément pour chaque indication demandée.»

8. L'article 21 *bis* suivant est ajouté:

«*Article 21 bis*

Une autorisation de mise sur le marché peut être assortie d'une ou de plusieurs des conditions suivantes:

- 1) certaines mesures garantissant l'utilisation sûre du médicament inclus dans le système de gestion des risques,
- 2) la réalisation d'études de sécurité post-autorisation,
- 3) le respect d'exigences plus rigoureuses que celles énoncées au titre IX en matière d'enregistrement ou de notification des effets indésirables,
- 4) toute autre condition ou restriction destinée à garantir une utilisation sûre et efficace du médicament.

L'autorisation de mise sur le marché précise, le cas échéant, dans quels délais ces conditions doivent être remplies. «

9. L'article 22 est remplacé par le texte suivant:

«Article 22

Dans des circonstances exceptionnelles et après concertation avec le demandeur, l'autorisation peut être octroyée sous réserve du respect, par celui-ci, de certaines conditions, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification aux autorités compétentes nationales de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre.

Cette autorisation ne peut être octroyée que si le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure, pour des raisons objectives et vérifiables, de fournir des informations complètes sur l'efficacité et l'innocuité du médicament dans des conditions normales d'utilisation et doit reposer sur l'un des motifs énoncés à l'annexe I.

Le maintien de l'autorisation est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.»

10. Les articles 22 *bis* et 22 *ter* suivants sont ajoutés:

«Article 22 bis

1. Après avoir délivré l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente nationale peut faire obligation à son titulaire d'effectuer une étude de sécurité post-autorisation s'il existe des craintes quant aux risques posés par le médicament autorisé. Cette obligation est formulée par écrit et justifiée de manière circonstanciée; elle spécifie les objectifs et le délai pour la réalisation et la présentation de l'étude.

2. L'autorité compétente nationale prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des explications concernant cette obligation dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les 30 jours suivant la réception de l'obligation notifiée sous forme écrite.

3. Après examen des explications fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente nationale retire ou confirme l'obligation en cause. Si l'autorité compétente nationale confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée de manière à y faire figurer ladite obligation à titre de condition de l'autorisation et le système de gestion des risques est adapté en conséquence.

Article 22 ter

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'inclure toute condition ou obligation visée aux articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis* dans son système de gestion des risques.

2. Les États membres informent l'Agence des autorisations de mise sur le marché qu'ils ont délivrées en les assortissant de conditions ou d'obligations en application des articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis*.

L'Agence inclut les médicaments concernés dans la liste visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004. L'Agence retire un médicament de cette liste lorsqu'une autorité compétente nationale conclut que les conditions ou obligations ont été remplies et que l'évaluation des informations résultant de l'application de ces conditions ou obligations permet de conclure que le rapport bénéfice/risque demeure favorable.»

11. L'article 23 est remplacé par le texte suivant:

«Article 23

1. Après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, son titulaire tient compte, en ce qui concerne les méthodes de fabrication et de contrôle visées à

l'article 8, paragraphe 3, points d) et h), des progrès scientifiques et techniques réalisés et apporte tous les changements nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques communément acceptées.

Ces modifications sont soumises à l'approbation de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique immédiatement à l'autorité compétente nationale toute information nouvelle qui pourrait entraîner une modification des renseignements ou des documents visés à l'article 8, paragraphe 3, aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 11, à l'article 32, paragraphe 5, ou à l'annexe I.

En particulier, il communique immédiatement à l'autorité compétente nationale toute interdiction ou restriction instaurée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament à usage humain est mis sur le marché, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament concerné. Les informations en question comprennent les résultats tant positifs que négatifs des essais cliniques ou d'autres études pour toutes les indications et populations, même si elles ne figurent pas dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que des données concernant toute utilisation du médicament d'une manière non conforme au résumé des caractéristiques du produit.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations sur le médicament soient mises à jour d'après les connaissances scientifiques les plus récentes, y compris les recommandations et conclusions d'évaluations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur la sécurité des médicaments, institué en vertu de l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004.
4. Afin que le rapport bénéfice/risque puisse être évalué en permanence, l'autorité compétente nationale peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de lui transmettre des données démontrant que le rapport bénéfice/risque demeure favorable.

L'autorité compétente nationale peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de produire une copie de son dossier permanent de système de pharmacovigilance. Le titulaire présente ladite copie dans un délai de sept jours au plus tard à compter de la réception de la demande.»

12. L'article 24 est modifié comme suit:

a) Au paragraphe 2, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique à l'autorité compétente nationale une version consolidée du dossier en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, y compris l'évaluation des données figurant dans les notifications d'effets indésirables et les rapports périodiques actualisés de sécurité transmis conformément au titre IX, ainsi que toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, et ce au moins neuf mois avant l'échéance visée au paragraphe 1.»

b) Le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant:

«3. Une fois renouvelée, l'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée, sauf si l'autorité compétente nationale décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance ou à une exposition insuffisante au produit, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal conformément au paragraphe 2.»

13. Le titre «Chapitre 4 Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée» est supprimé.

14. L'article 27 est modifié comme suit:

a) Le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Il est institué un groupe de coordination, chargé de remplir les tâches suivantes:

a) examiner toute question relative à une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans deux États membres ou plus, selon les procédures prévues au chapitre 4;

b) examiner toute question relative à la pharmacovigilance pour les médicaments autorisés par les États membres, conformément aux articles 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *terdecies* et 107 *novodecies*;

c) examiner toute question relative aux modifications des termes d'autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres, conformément à l'article 35, paragraphe 1.

L'Agence assure le secrétariat de ce groupe de coordination.

Pour s'acquitter des tâches qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, le groupe de coordination est assisté du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière

de pharmacovigilance visé à l'article 56, paragraphe 1, point a *bis*), du règlement (CE) n° 726/2004.»

b) Au paragraphe 2, les alinéas suivants sont ajoutés:

«Pour s'acquitter de leurs tâches, les membres du groupe de coordination et les experts s'appuient sur les ressources réglementaires et scientifiques dont disposent les instances nationales chargées de la délivrance des autorisations de mise sur le marché. Chaque autorité compétente nationale contrôle le niveau scientifique des évaluations réalisées et facilite les activités des membres du groupe de coordination et des experts désignés.

L'article 63 du règlement (CE) n° 726/2004 s'applique au groupe de coordination en ce qui concerne la transparence et l'indépendance de ses membres.»

c) Les paragraphes 4, 5, 6 et 7 ci-dessous sont ajoutés:

«4. Le directeur exécutif de l'Agence ou son représentant ainsi que les représentants de la Commission peuvent assister à toutes les réunions du groupe de coordination.

5. Les membres du groupe de coordination veillent à ce qu'il existe une coordination adéquate entre les activités du groupe et les travaux des autorités compétentes nationales, dont les instances consultatives concernées par l'autorisation de mise sur le marché.

6. À moins que la présente directive n'en dispose autrement, le groupe de coordination s'efforce d'arrêter ses décisions par consensus. Si le consensus ne peut être atteint, l'avis de la majorité des membres est retenu.

7. Les membres du groupe de coordination sont tenus, même après la cessation de leurs fonctions, de ne pas divulguer d'informations qui, par leur nature, sont couvertes par le secret professionnel.»

15. Le texte suivant est inséré après l'article 27:

«Chapitre 4 Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée».

16. L'article 31, paragraphe 1, est modifié comme suit:

a) le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les États membres, la Commission, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché saisissent le comité pour application de la procédure visée aux articles 32, 33 et 34 avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'autorisation

de mise sur le marché ou sur toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire.»

b) L'alinéa suivant est inséré après le premier alinéa:

«Toutefois, lorsque l'un des critères énoncés à l'article 107 *decies*, paragraphe 1, est rempli, la procédure prévue aux articles 107 *decies* à 107 *terdecies* s'applique.»

17. À l'article 36, paragraphe 1, l'alinéa suivant est ajouté:

«Toutefois, lorsque l'un des critères énoncés à l'article 107 *decies*, paragraphe 1, est rempli, la procédure prévue aux articles 107 *decies* à 107 *terdecies* s'applique.»

18. L'article 59, paragraphe 1, est modifié comme suit:

a) le point a *bis*) suivant est ajouté:

«a *bis*) résumé des informations essentielles nécessaires pour une utilisation sûre et efficace du médicament;»

b) Les deuxième et troisième alinéas suivants sont ajoutés:

«Les informations visées au premier alinéa, point a *bis*), sont placées dans un encadré entouré d'un trait noir. Toute mention nouvelle ou modifiée est présentée, pendant un délai d'un an, en gras et précédée du symbole « ^{**}* » ainsi que de la mention «Information nouvelle».

Dans le cas de médicaments figurant sur la liste visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004, la mention supplémentaire suivante est ajoutée: «Ce médicament fait l'objet d'une surveillance approfondie. Prière de signaler tout effet indésirable présumé à <nom et adresse internet de l'autorité nationale compétente>.»

19. L'article 63, paragraphe 3, est remplacé par le texte suivant:

«3. Lorsque le médicament n'est pas destiné à être fourni directement au patient ou lorsqu'il est nécessaire pour faire face à de graves problèmes de disponibilité, les autorités compétentes peuvent, sous réserve des mesures qu'elles jugent nécessaires pour protéger la santé humaine, dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et la notice et de rédiger la notice dans la ou les langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché.»

20. À l'article 65, le point g) suivant est ajouté:

«g) le résumé des informations essentielles nécessaires pour une utilisation sûre et efficace du médicament, prévu à l'article 11, paragraphe 3 *bis*, et à l'article 59, paragraphe 1, point a *bis*).»

21. Le titre IX est remplacé par le texte suivant:

*«TITRE IX
PHARMACOVIGILANCE*

**CHAPITRE 1
Dispositions générales**

Article 101

1. Les États membres mettent en œuvre un système de pharmacovigilance en vue de s'acquitter des tâches qui leur incombent en matière de pharmacovigilance et de participer aux activités de la Communauté dans ce domaine.

Le système de pharmacovigilance sert à recueillir des informations concernant les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients ou pour la santé publique. Ces informations concernent en particulier les effets indésirables survenant chez l'homme en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, ainsi que lors de toute autre utilisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur de médication, de même que les effets indésirables constatés lors d'études portant sur le médicament en question ou après une exposition sur le lieu de travail.

2. Les États membres recourent au système de pharmacovigilance visé au paragraphe 1 pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les solutions permettant de prévenir les risques ou de les réduire au minimum et, au besoin, pour prendre des mesures d'ordre réglementaire. Ils réalisent un examen périodique de leur système de pharmacovigilance et en communiquent les résultats à la Commission le [indiquer la date précise, à savoir deux ans après la date de transposition visée à l'article 3, paragraphe 1] au plus tard, et tous les deux ans par la suite.

3. Chaque État membre désigne une autorité compétente pour l'accomplissement des activités de pharmacovigilance.

4. La Commission peut demander aux États membres de participer, sous la coordination de l'Agence, à des travaux de normalisation et d'harmonisation internationales de mesures techniques dans le domaine de la pharmacovigilance.

Article 102

Les États membres:

- 1) prennent toutes les mesures appropriées pour encourager les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de la santé à signaler les effets indésirables présumés aux autorités compétentes nationales ou aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché;
- 2) veillent à ce que les notifications d'effets indésirables contiennent des informations de la meilleure qualité possible;
- 3) veillent, par des méthodes de recueil d'informations et, au besoin, par le suivi des notifications d'effets indésirables, à ce que tout médicament biologique prescrit, délivré ou vendu sur leur territoire et faisant l'objet d'une notification d'effets indésirables puisse être identifié;
- 4) prennent les mesures nécessaires pour que tout titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui ne s'acquitte pas des obligations énoncées au présent titre fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.

Aux fins de l'application du premier alinéa, point 1, les États membres peuvent appliquer des exigences spécifiques aux médecins, aux pharmaciens et aux autres professionnels de la santé en ce qui concerne la notification des effets indésirables graves ou inattendus présumés.

Article 103

Un État membre peut déléguer toute tâche qui lui incombe en vertu du présent titre à un autre État membre, pour autant que ce dernier y consente par écrit.

L'État membre qui délègue des tâches à un autre en informe par écrit la Commission, l'Agence et tous les autres États membres. L'État membre qui délègue des tâches et l'Agence rendent cette information publique.

Article 104

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus de mettre en œuvre un système de pharmacovigilance équivalent au système visé à l'article 101, paragraphe 1, en vue de s'acquitter des tâches de pharmacovigilance qui leur incombent.

2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché recourent au système visé au paragraphe 1 pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les solutions permettant de prévenir les risques ou de les réduire au minimum et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus de réaliser un examen périodique de leur système de pharmacovigilance. Ils consignent par écrit les principaux résultats dudit examen dans le dossier permanent de système de pharmacovigilance et, en fonction de ces résultats, font le nécessaire pour élaborer et appliquer un plan d'action adéquat visant à remédier aux problèmes constatés.

3. Dans le cadre du système de pharmacovigilance, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus:

- a) d'avoir de façon permanente et continue à leur disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable en matière de pharmacovigilance;
- b) d'avoir et de mettre à disposition, sur demande, un dossier permanent de système de pharmacovigilance;
- c) de mettre en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament;
- d) de surveiller les résultats des mesures de réduction des risques qui sont prévues dans le plan de gestion des risques ou qui correspondent à des conditions ou obligations dont est assortie l'autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis*;
- e) d'évaluer les mises à jour du système de gestion des risques et de surveiller les informations de pharmacovigilance afin de repérer des risques nouveaux ou modifiés ou de détecter toute variation du rapport bénéfice/risque des médicaments.

La personne qualifiée visée au premier alinéa, point a), réside dans la Communauté et est responsable de la mise en place et de la gestion du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique le nom et les coordonnées de la personne qualifiée à l'autorité compétente et à l'Agence.

Article 104 bis

1. Par dérogation aux dispositions de l'article 104, paragraphe 3, point c), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées avant le [indiquer la date précise, à savoir la date mentionnée à l'article 3, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la directive .../.../CE] ne sont tenus de mettre en œuvre un système de gestion des risques que s'il est satisfait aux dispositions des paragraphes 2, 3 et 4 du présent article.
2. L'autorité compétente nationale peut faire obligation au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché de mettre en œuvre un système de gestion des risques conformément à l'article 104, paragraphe 3, point c), si elle redoute que les risques en cause modifient le rapport bénéfice/risque d'un médicament autorisé. À cet effet, l'autorité compétente nationale exige également du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il lui communique une description détaillée du système de gestion des risques qu'il compte mettre en place pour le médicament concerné.

Cette obligation est formulée par écrit et justifiée de manière circonstanciée; elle spécifie le délai fixé pour la transmission de la description détaillée du système de gestion des risques.

3. L'autorité compétente nationale prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des explications concernant cette obligation dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les 30 jours suivant la réception de l'obligation notifiée sous forme écrite.
4. Après examen des explications fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente nationale retire ou confirme l'obligation en cause. Si l'autorité compétente nationale confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée de manière à y faire figurer les mesures du système de gestion des risques en tant que conditions de l'autorisation de mise sur le marché, conformément aux dispositions de l'article 21 *bis*, point 1.

Article 105

La gestion des fonds destinés à financer les activités liées à la pharmacovigilance, le fonctionnement des réseaux de communication et la surveillance du marché est placée sous le contrôle permanent des autorités compétentes nationales afin de garantir leur indépendance.

Le premier alinéa ne fait pas obstacle à la perception de redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour la réalisation de ces activités par les autorités compétentes nationales.

CHAPITRE 2

Transparence et communications

Article 106

Chaque État membre met en place et gère un portail web national sur la sécurité des médicaments, en liaison avec le portail web européen sur la sécurité des médicaments institué conformément à l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004. Les États membres utilisent ces portails web nationaux sur la sécurité des médicaments pour rendre publics, à tout le moins, les éléments suivants:

- 1) les systèmes de gestion des risques relatifs à des médicaments autorisés conformément à la présente directive,
- 2) la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance approfondie, visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004,
- 3) des formulaires structurés en ligne pour la notification d'effets indésirables présumés par les professionnels de la santé et les patients, sur la base des formulaires visés à l'article 25 du règlement (CE) n° 726/2004.

Article 106 bis

1. Dès que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché a l'intention de diffuser au grand public un avertissement de pharmacovigilance concernant l'utilisation d'un médicament et, en tout état de cause, avant la diffusion d'un tel avertissement, il est tenu d'en informer les autorités compétentes des États membres, l'Agence et la Commission.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit veiller à ce que les informations destinées au grand public soient présentées de façon objective et ne soient pas trompeuses.

2. Exception faite des cas où la protection de la santé publique requiert une communication publique urgente, les États membres, l'Agence et la Commission s'informent mutuellement vingt-quatre heures au plus tard avant la diffusion au grand public d'un avertissement de pharmacovigilance.

3. S'agissant des substances actives entrant dans la composition de médicaments autorisés dans plusieurs États membres, l'Agence est responsable de la coordination, entre les autorités compétentes nationales, des avertissements de sécurité et arrête des calendriers pour la diffusion publique des informations.

Sous la coordination de l'Agence, les États membres s'efforcent de s'accorder sur des messages de sécurité communs et sur les calendriers à prévoir pour leur diffusion. Le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance fournit, à la demande de l'Agence, des conseils concernant ces avertissements de sécurité.

4. Lorsque l'Agence ou les autorités compétentes nationales rendent publiques des informations au sens des paragraphes 2 et 3, toute information à caractère personnel ou présentant un caractère de confidentialité commerciale en est supprimée, à moins que sa divulgation ne soit nécessaire à la protection de la santé publique.

CHAPITRE 3

Enregistrement, notification et évaluation des informations de pharmacovigilance

Section 1

Enregistrement et notification des effets indésirables

Article 107

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus d'enregistrer tous les effets indésirables présumés qui sont survenus dans la Communauté ou les pays tiers et dont ils ont connaissance, que ces effets aient été signalés spontanément par des patients ou des professionnels de la santé ou observés lors d'une étude de sécurité post-autorisation.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent veiller à ce que ces notifications soient accessibles en un point unique dans la Communauté.

Par dérogation aux dispositions du premier alinéa, les effets indésirables observés lors d'un essai clinique sont enregistrés et notifiés conformément à la directive 2001/20/CE.

2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne peuvent refuser les notifications d'effets indésirables présumés qui leur sont adressées par voie électronique par les patients et les professionnels de la santé.

3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus d'envoyer, par voie électronique, au réseau de traitement et de bases de données visé à l'article 24 du règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après «la base de données Eudravigilance») les informations concernant tout effet indésirable grave présumé qui est survenu dans la Communauté ou un pays tiers, et ce dans les quinze jours suivant la réception de sa

notification ou, en l'absence d'une telle notification, dans les quinze jours suivant la date à laquelle le titulaire en question a eu connaissance de l'événement.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus d'envoyer, par voie électronique, à la base de données Eudravigilance les informations concernant tout effet indésirable non grave présumé qui est survenu dans la Communauté, et ce dans les 90 jours suivant la réception de sa notification ou, en l'absence d'une telle notification, dans les 90 jours suivant la date à laquelle le titulaire en question a eu connaissance de l'événement.

Dans le cas de médicaments contenant des substances actives visées dans la liste des publications faisant l'objet de la surveillance de l'Agence en application de l'article 27 du règlement (CE) n° 726/2004, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne sont pas tenus de notifier à la base de données Eudravigilance les effets indésirables présumés dont font état les publications médicales figurant sur cette liste; ils surveillent cependant toute autre publication médicale et notifient tout effet indésirable présumé.

4. Les États membres consultent les notifications d'effets indésirables par l'intermédiaire de la base de données Eudravigilance et évaluent la qualité des informations communiquées par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Au besoin, ils associent des patients et des professionnels de la santé au suivi des notifications qui leur sont adressées et chargent les titulaires d'autorisations de mise sur le marché d'assurer le suivi de ces notifications. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus d'envoyer à la base de données Eudravigilance toute information de suivi portée à leur connaissance.

Article 107 bis

1. Les États membres enregistrent tout effet indésirable présumé survenant sur leur territoire et porté à leur connaissance par des professionnels de la santé ou des patients.

Les États membres veillent à ce que ces effets indésirables soient notifiés au moyen des portails web nationaux sur la sécurité des médicaments.

2. Dans les quinze jours suivant la réception de notifications au sens du paragraphe 1, les États membres les envoient par voie électronique à la base de données Eudravigilance.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont accès à ces notifications par l'intermédiaire de la base de données Eudravigilance.

3. Les États membres veillent à ce que les notifications d'erreurs de médication portées à leur connaissance au titre de la notification des effets indésirables présumés des médicaments soient envoyées à la base de données Eudravigilance et mises à la

disposition de leurs autorités nationales chargées de la sécurité des patients. Ils veillent en outre à ce que leurs autorités nationales compétentes en matière de médicaments soient informées de tout effet indésirable présumé qui a été notifié à leurs autorités chargées de la sécurité des patients.

Section 2 **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Article 107 ter

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus de communiquer à l'Agence des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant:

- a) des résumés des informations en rapport avec les bénéfices et les risques du médicament,
- b) une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament,
- c) toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information que possède le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant le volume des prescriptions.

L'évaluation visée au point b) est effectuée sur la base de toutes les informations disponibles, y compris celles résultant d'essais cliniques réalisés pour des indications et des populations non autorisées.

Les rapports périodiques actualisés de sécurité sont communiqués par voie électronique.

2. L'Agence communique les rapports visés au paragraphe 1 au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, au comité des médicaments à usage humain et au groupe de coordination.

3. Par dérogation aux dispositions du paragraphe 1 du présent article, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché correspondant à des médicaments visés aux articles 10, 10 *bis* ou 10 *quater*, ainsi que les titulaires d'enregistrements correspondant à des médicaments visés aux articles 14 ou 16 *bis* ne sont tenus de transmettre des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ces médicaments que dans les cas suivants:

- a) cette obligation est une condition dont l'autorisation de mise sur le marché est assortie conformément aux articles 21 *bis* ou 22; ou
- b) une date de référence pour la Communauté et la fréquence correspondante de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité ont été fixées conformément à l'article 107 *quater*, paragraphes 3 et 4, sous réserve des conditions énoncées au paragraphe 5 dudit article.

Article 107 quater

1. La fréquence de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité est précisée dans l'autorisation de mise sur le marché.

Elle est calculée à partir de la date de délivrance de l'autorisation.

2. S'agissant des autorisations de mise sur le marché délivrées avant le [indiquer la date précise, à savoir la date mentionnée à l'article 3, paragraphe 1, deuxième alinéa] et qui ne sont pas assorties d'une condition spécifique concernant la fréquence et les dates de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité, leurs titulaires communiquent lesdits rapports selon les dispositions du deuxième alinéa du présent paragraphe jusqu'à ce qu'une autre fréquence ou d'autres dates de transmission soient fixées dans l'autorisation de mise sur le marché ou déterminées en application des paragraphes 3, 4, 5 ou 6.

Les rapports périodiques actualisés de sécurité sont transmis immédiatement aux autorités compétentes lorsque celles-ci en font la demande ou dans le respect des dispositions suivantes:

- a) si le médicament n'a pas encore été mis sur le marché, au moins tous les six mois après l'autorisation, jusqu'à la mise sur le marché;
- b) si le médicament a été mis sur le marché, au moins tous les six mois durant les deux premières années suivant la première mise sur le marché, une fois par an durant les deux années suivantes et tous les trois ans par la suite.

3. Lorsque des médicaments qui font l'objet d'autorisations de mise sur le marché différentes ont, dans leur composition, la même substance active ou combinaison de substances actives, la fréquence et les dates de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité, définies conformément aux paragraphes 1 et 2, peuvent être modifiées en vue de fixer une fréquence unique pour la transmission des rapports relatifs à tous ces médicaments, ainsi qu'une date de référence pour la Communauté à partir de laquelle ladite fréquence est calculée.

La fréquence unique de transmission des rapports et la date de référence pour la Communauté peuvent être fixées, après consultation du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, par l'une des instances suivantes:

- a) le comité des médicaments à usage humain, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché relatives aux médicaments contenant la substance active concernée a été octroyée selon la procédure prévue par le règlement (CE) n° 726/2004;

- b) le groupe de coordination, dans tous les autres cas que celui visé au point a).

4. Aux fins de l'application du paragraphe 3, la date de référence pour la Communauté applicable aux produits contenant la même substance active ou combinaison de substances actives correspond à l'une des dates suivantes:

- a) la date de la première autorisation, dans la Communauté, d'un médicament contenant la substance active ou combinaison de substances actives;
- b) si la date visée au point a) ne peut être établie avec certitude, la plus ancienne des dates connues des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant la substance active ou combinaison de substances actives.

5. Lors de la fixation des dates de référence pour la Communauté et de la fréquence de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité ou par la suite, le comité des médicaments à usage humain ou, selon le cas, le groupe de coordination peut exiger aussi la présentation de tels rapports concernant les médicaments visés à l'article 107 *ter*, paragraphe 3, dans les conditions suivantes:

- a) l'obligation de présenter ces rapports est valable pendant une période spécifique dont la durée est déterminée, selon le cas, par le comité ou le groupe de coordination;
- b) l'obligation est fondée sur l'un des motifs suivants visant à sauvegarder ou promouvoir la santé publique:
 - i) des données disponibles laissent à penser que les informations concernant l'utilisation sûre des médicaments concernés sont périmées;
 - ii) de nouvelles informations rendent nécessaire l'actualisation des avertissements figurant dans les informations relatives au produit.

6. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché peuvent saisir le comité des médicaments à usage humain ou, selon le cas, le groupe de coordination pour demander la fixation de dates de référence pour la Communauté ou une modification de la fréquence de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité, pour l'un des motifs suivants:

- a) pour des raisons de santé publique,
- b) pour éviter la répétition inutile d'évaluations,
- c) par souci d'harmonisation internationale.

Les demandes, dûment motivées, sont présentées par écrit.

7. L'Agence publie une liste des dates de référence pour la Communauté et des fréquences de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité par l'intermédiaire du portail web européen sur la sécurité des médicaments.

Toute modification des dates et de la fréquence de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché, résultant de l'application des paragraphes 3, 4, 5 et 6, prend effet six mois après la date d'une telle publication.

Article 107 quinquies

Les autorités compétentes nationales évaluent les rapports périodiques actualisés de sécurité en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé ou si le rapport bénéfice/risque des médicaments s'est modifié.

Article 107 sexies

1. Une évaluation unique des rapports périodiques actualisés de sécurité est effectuée dans le cas de médicaments autorisés dans plusieurs États membres et, en ce qui concerne les cas visés à l'article 107 *quater*, paragraphes 3 à 6, pour tous les médicaments contenant la même substance active ou combinaison de substances actives et pour lesquels une date de référence pour la Communauté et une fréquence de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité ont été fixées.

L'évaluation est réalisée:

- a) soit par un État membre désigné par le groupe de coordination lorsqu'aucune des autorisations de mise sur le marché concernées n'a été délivrée selon la procédure prévue par le règlement (CE) n° 726/2004;
- b) soit par un rapporteur désigné par le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché concernées a été délivrée selon la procédure prévue par le règlement (CE) n° 726/2004.

Lors du choix de l'État membre en application du deuxième alinéa, point a), le groupe de coordination tient compte de la désignation éventuelle d'un État membre de référence conformément à l'article 28, paragraphe 1.

2. L'État membre ou, selon le cas, le rapporteur établit un rapport d'évaluation dans les 90 jours suivant la réception du rapport périodique actualisé de sécurité et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

Dans les 30 jours suivant la réception du rapport d'évaluation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut présenter des observations à l'Agence. qui les communique à l'État membre ou au rapporteur, ainsi qu'au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

3. Dès sa première réunion suivant l'expiration du délai fixé au paragraphe 2 pour la présentation d'observations par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance adopte le rapport d'évaluation avec ou sans modifications, en tenant compte de toute observation présentée en vertu dudit paragraphe.

Article 107 septies

Après l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité, les autorités compétentes nationales examinent l'opportunité de prendre des mesures concernant les termes de l'autorisation de mise sur le marché relative au médicament en question.

Elles peuvent décider de maintenir, modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché concernée.

Article 107 octies

1. Dans le cas d'une évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché conformément à l'article 107 *sexies*, paragraphe 1, dont aucune n'a été délivrée en application du règlement (CE) n° 726/2004, le groupe de coordination procède à l'examen du rapport du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les 30 jours suivant sa réception et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché en question et fixant les délais pour son application.

2. Si le groupe de coordination adopte l'avis par consensus, le président prend acte de cette adoption et en informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les États membres maintiennent, modifient, suspendent ou retirent les autorisations de mise sur le marché concernées en vue de se conformer à l'avis rendu dans les délais prévus pour son application; ils en informent la Commission et le groupe de coordination.

Si l'avis ne peut être adopté par consensus, l'avis de la majorité des membres du groupe est communiqué à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34.

3. Dans le cas d'une évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché conformément à l'article 107 *sexies*, paragraphe 1, dont au moins une a été délivrée selon la procédure prévue au règlement (CE) n° 726/2004, le comité des médicaments à usage humain procède à l'examen du rapport du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les 30 jours suivant sa réception et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations en question.

4. Sur la base de l'avis rendu par le comité des médicaments à usage humain en application du paragraphe 3:

- a) la Commission arrête une décision adressée aux États membres, exposant les mesures à prendre à l'égard des autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres et concernées par la procédure relevant de la présente section;
- b) si l'avis rendu indique qu'une mesure réglementaire est nécessaire, la Commission arrête une décision modifiant, suspendant ou retirant les autorisations de mise sur le marché délivrées en application du règlement (CE) n° 726/2004 et concernées par la procédure relevant de la présente section.

Les articles 33 et 34 de la présente directive s'appliquent à l'adoption de la décision visée au premier alinéa, point a), du présent paragraphe, ainsi qu'à sa mise en œuvre par les États membres.

L'article 10 du règlement (CE) n° 726/2004 s'applique à la décision visée au premier alinéa, point b), du présent paragraphe. Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également arrêter une décision adressée aux États membres en application de l'article 127 *bis* de la présente directive.

Article 107 nonies

1. Concernant les médicaments autorisés conformément à la présente directive, l'Agence et les autorités compétentes nationales prennent les mesures suivantes:

- a) elles surveillent les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans les systèmes de gestion des risques, ainsi que des conditions ou obligations visées aux articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis*;
- b) ils évaluent les mises à jour du système de gestion des risques;
- c) elles surveillent les informations consignées dans la base de données Eudravigilance en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé ou si le rapport bénéfice/risque des médicaments s'est modifié.

Les États membres veillent à ce que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché prennent également les mesures énoncées aux points a), b) et c).

2. Le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance effectue un premier examen approfondi et définit les priorités concernant les signes de risques nouveaux, de changements des risques existants ou de variation du rapport bénéfice/risque. Si le comité estime que des mesures de suivi sont nécessaires, l'évaluation de ces signes et toute mesure ultérieure relative à l'autorisation de mise sur le marché sont effectuées conformément aux articles 107 *quinquies* à 107 *octies*.

3. L'Agence et les autorités compétentes nationales s'informent mutuellement, et informent le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, lorsque des risques nouveaux, des changements des risques existants ou une variation du rapport bénéfice/risque sont constatés.

Les États membres veillent à ce que les titulaires des autorisations de mise sur le marché informent l'Agence et les autorités compétentes nationales lorsque des risques nouveaux, des changements des risques existants ou une variation du rapport bénéfice/risque sont constatés.

Section 3 **Procédure communautaire**

Article 107 decies

1. Un État membre lance la procédure prévue à la présente section en informant les autres États membres, l'Agence et la Commission de l'une des situations suivantes:

- a) il envisage de suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché;
- b) il envisage d'interdire la délivrance d'un médicament;

- c) il envisage de refuser le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché;
- d) il est informé par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'en raison d'inquiétudes concernant la sécurité du médicament, ledit titulaire a interrompu la mise sur le marché du médicament ou a retiré l'autorisation de mise sur le marché, ou qu'il envisage de le faire;
- e) il estime nécessaire de signaler de nouvelles contre-indications, de réduire le dosage recommandé ou de restreindre les indications;
- f) il a constaté des défaillances graves après avoir procédé à une inspection de pharmacovigilance.

2. Les informations visées au paragraphe 1 peuvent concerner des médicaments individuels, une série de médicaments ou une classe thérapeutique.

Si l'Agence détermine que le problème concerne également d'autres médicaments que ceux mentionnés dans les informations en question ou est commun à l'ensemble des médicaments appartenant à la même série ou classe thérapeutique, elle élargit l'objet de la procédure en conséquence.

Si la procédure ouverte en vertu de la présente section a pour objet une série de médicaments ou une classe thérapeutique, les médicaments autorisés en application du règlement (CE) n° 726/2004 qui appartiennent à ladite série ou classe thérapeutique sont également couverts par la procédure.

3. Parallèlement à la communication des informations visées au paragraphe 1, l'État membre met à la disposition de l'Agence toute information scientifique pertinente qu'il détient, ainsi que toute évaluation réalisée par ses soins.

Article 107 undecies

1. Après l'ouverture de la procédure prévue à la présente section et si des mesures urgentes de protection de la santé publique sont nécessaires, l'État membre concerné peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché ou interdire l'utilisation d'un médicament. Il en informe l'Agence, la Commission et les autres États membres, au plus tard le jour ouvrable suivant.

2. À tout moment de la procédure prévue à la présente section, la Commission peut demander aux États membres où le médicament est autorisé de prendre immédiatement des mesures provisoires.

3. Si l'objet de la procédure, déterminé conformément à l'article 107 *decies*, paragraphe 2, correspond à une série de médicaments ou une classe thérapeutique incluant des médicaments autorisés en application du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission peut, à tout moment de la procédure engagée au titre de la présente section, prendre des mesures temporaires immédiates concernant les autorisations de mise sur le marché en question.

Article 107 duodecies

1. Après avoir été informée conformément à l'article 107 *decies*, paragraphe 1, l'Agence publique, par l'intermédiaire du portail web européen sur la sécurité des médicaments, un avis annonçant l'ouverture de la procédure.

L'avis précise la situation, les médicaments et, le cas échéant, les substances en cause. Il contient des informations concernant le droit qu'ont les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et le public de communiquer à l'Agence toute information en rapport avec la procédure et précise la marche à suivre à cet effet.

2. Le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance procède à l'examen de la situation en cause. Il peut organiser une audition publique à cet effet.

La tenue d'auditions publiques est annoncée par l'intermédiaire du portail web européen sur la sécurité des médicaments. L'avis publié à ce sujet précise les modalités à respecter par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et par le public pour y prendre part.

L'Agence donne la possibilité à tous ceux qui en font la demande de prendre part à l'audition en personne ou au moyen de technologies basées sur l'internet.

Lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ou toute autre personne souhaitant présenter des informations détient des renseignements en rapport avec l'objet de la procédure qui présentent un caractère de confidentialité commerciale, il ou elle peut demander à faire part de ces informations au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance lors d'une audition non publique.

3. Dans un délai de 60 jours suivant la communication des informations, le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet une recommandation motivée, préconisant l'un des cas de figure suivants, ou toute combinaison de ceux-ci:

- a) aucune autre action ou évaluation n'est requise au niveau communautaire;

- b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait procéder à une nouvelle évaluation des données et assurer le suivi des résultats de cette évaluation;
- c) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait, en qualité de promoteur, faire réaliser une étude de sécurité post-autorisation et assurer l'évaluation de suivi des résultats de cette étude;
- d) les États membres ou les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient prendre des mesures visant à réduire les risques au minimum;
- e) l'autorisation de mise sur le marché concernée devrait être suspendue ou retirée, ou ne devrait pas être renouvelée;
- f) l'autorisation de mise sur le marché concernée devrait être modifiée.

Aux fins de l'application du premier alinéa, point d), la recommandation spécifique les mesures de réduction des risques préconisées, ainsi que toute condition ou restriction à laquelle l'autorisation de mise sur le marché devrait être soumise.

Lorsque, dans le cas visé au premier alinéa, point f), la recommandation préconise de modifier ou d'ajouter des informations dans le résumé des caractéristiques du produit, ou sur l'emballage ou la notice, elle propose le libellé de ces informations modifiées ou ajoutées, ainsi que l'emplacement dudit libellé dans le résumé des caractéristiques du produit, ou sur l'emballage ou la notice.

Article 107 terdecies

1. Si l'objet de la procédure, déterminé conformément à l'article 107 *decies*, paragraphe 2, ne comporte aucune autorisation de mise sur le marché délivrée selon la procédure visée au règlement (CE) n° 726/2004, le groupe de coordination procède à l'examen de la recommandation du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les 30 jours suivant sa formulation et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement des autorisations de mise sur le marché en question et fixant les délais pour son application.

2. Si le groupe de coordination adopte l'avis par consensus, le président prend acte de cette adoption et en informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les États membres maintiennent, modifient, suspendent, retirent ou refusent de renouveler l'autorisation de mise sur le marché en vue de se conformer à l'avis rendu dans les délais prévus pour son application; ils en informent la Commission et le groupe de coordination.

Si l'avis ne peut être adopté par consensus, l'avis de la majorité des membres du groupe est communiqué à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34. Toutefois, par dérogation à l'article 34, paragraphe 1, la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2, s'applique.

3. Si l'objet de la procédure, déterminé conformément à l'article 107 *decies*, paragraphe 2, comporte au moins une autorisation de mise sur le marché délivrée selon la procédure visée au règlement (CE) n° 726/2004, le comité des médicaments à usage humain procède à l'examen de la recommandation du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les 30 jours suivant sa formulation et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement des autorisations de mise sur le marché en question.

4. Sur la base de l'avis rendu par le comité des médicaments à usage humain en application du paragraphe 3:

- a) la Commission arrête une décision adressée aux États membres, exposant les mesures à prendre à l'égard des autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres et concernées par la procédure relevant de la présente section;
- b) si l'avis rendu indique qu'une mesure réglementaire est nécessaire, la Commission arrête une décision modifiant, suspendant, retirant ou refusant de renouveler les autorisations de mise sur le marché délivrées en application du règlement (CE) n° 726/2004 et concernées par la procédure relevant de la présente section.

Les articles 33 et 34 de la présente directive s'appliquent à l'adoption de la décision visée au premier alinéa, point a), du présent paragraphe, ainsi qu'à sa mise en œuvre par les États membres. Toutefois, par dérogation à l'article 34, paragraphe 1, de la présente directive, la procédure visée à son article 121, paragraphe 2, s'applique.

L'article 10 du règlement (CE) n° 726/2004 s'applique à la décision visée au premier alinéa, point b), du présent paragraphe. Toutefois, par dérogation à l'article 10, paragraphe 2, dudit règlement, la procédure visée à son article 87, paragraphe 2, s'applique. Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également arrêter une décision adressée aux États membres en application de l'article 127 *bis* de la présente directive.

Section 4

Publication des évaluations

Article 107 quaterdecies

L'Agence diffuse les recommandations, avis et décisions au sens des articles 107 *ter* à 107 *terdecies* par l'intermédiaire du portail web européen sur la sécurité des médicaments.

CHAPITRE 4

Surveillance des études de sécurité post-autorisation

Article 107 quindecies

1. Le présent chapitre s'applique aux études de sécurité post-autorisation non interventionnelles qui sont lancées, gérées ou financées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit à titre volontaire, soit pour respecter une obligation qui lui est faite en vertu des articles 21 *bis* ou 22 *bis*, et qui donnent lieu à la collecte d'informations auprès de patients ou de professionnels de la santé.
2. Les études ne sont pas effectuées lorsque leur réalisation même promeut l'utilisation d'un médicament.

Article 107 sexdecies

1. Avant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de soumettre un projet de protocole à l'autorité compétente nationale, si l'étude doit être effectuée dans un seul État membre, ou au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, si l'étude doit être effectuée dans plusieurs États membres.
2. Dans les 60 jours suivant la présentation du projet de protocole, l'autorité compétente nationale ou le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, peut émettre:
 - a) une lettre de contestation motivée de manière circonstanciée, si l'autorité compétente nationale ou le comité estime:
 - i) que l'étude constitue un essai clinique relevant de la directive 2001/20/CE,

- ii) que la conduite de l'étude promeut l'usage d'un médicament,
- iii) que la manière dont l'étude est conçue ne respecte pas les objectifs qu'elle poursuit;

b) une recommandation relative au projet de protocole.

3. À l'expiration du délai visé au paragraphe 2, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut entamer la réalisation de l'étude. En revanche, si une lettre de contestation au sens du paragraphe 2, point a), a été émise, l'étude ne peut être entreprise qu'avec l'approbation écrite de l'autorité compétente nationale ou du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas.

Si une recommandation au sens du paragraphe 2, point b), a été émise, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en tient compte avant de commencer l'étude.

Article 107 septdecies

1. Une fois l'étude commencée, toute modification majeure du protocole est soumise à l'autorité compétente nationale ou au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas.

2. Pendant la réalisation de l'étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché supervise en permanence les données produites, ainsi que leur incidence sur le rapport bénéfice/risque du médicament concerné.

Toute information nouvelle susceptible d'influencer le rapport bénéfice/risque du médicament est communiquée à l'autorité compétente nationale conformément à l'article 23.

3. Les professionnels de la santé participant aux études ne sont rétribués qu'à hauteur du temps qu'ils y ont consacré et des dépenses qu'ils ont engagées à cet effet.

Article 107 octodecies

1. Une fois l'étude terminée, les rapports finals sont communiqués à l'autorité compétente nationale ou au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans un délai de douze mois à compter de la dernière visite de patient, sauf si une dérogation écrite a été octroyée par l'autorité compétente nationale ou, selon le cas, par le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché examine si les résultats de l'étude ont une incidence sur les termes de l'autorisation de mise sur le marché et, si nécessaire, dépose une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités compétentes nationales.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché envoie un résumé des résultats de l'étude par voie électronique à l'autorité compétente nationale ou au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

Dans le cas d'études réalisées dans plusieurs États membres, le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut décider de publier le résumé par l'intermédiaire du portail web européen sur la sécurité des médicaments, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

Article 107 novodecies

1. En fonction des résultats de l'étude, et après consultation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut formuler des recommandations motivées concernant les termes de l'autorisation de mise sur le marché. Ces recommandations sont publiées par l'intermédiaire du portail web européen sur la sécurité des médicaments.

2. Lorsque des recommandations tendant à modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché sont formulées concernant un médicament autorisé par les États membres en vertu de la présente directive, le groupe de coordination rend, à leur sujet, un avis tenant compte de la recommandation visée au paragraphe 1 et fixant des délais pour son application.

Si le groupe de coordination adopte l'avis par consensus, le président prend acte de cette adoption et en informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les États membres modifient, suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur le marché concernée en vue de se conformer à l'avis rendu, dans les délais prévus pour son application; ils en informent la Commission et le groupe de coordination.

Si l'avis ne peut être adopté par consensus, l'avis de la majorité des membres du groupe est communiqué à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34.

CHAPITRE 5

Lignes directrices, adaptation et réexamen

Article 108

Après avoir consulté l'Agence, les États membres et les parties intéressées, la Commission adopte et publie des lignes directrices de bonnes pratiques en matière de pharmacovigilance pour les médicaments autorisés conformément à l'article 6, paragraphe 1, dans les domaines suivants:

- 1) la mise en place et l'utilisation du système de pharmacovigilance par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que le contenu et la gestion du dossier permanent de système de pharmacovigilance;
- 2) l'assurance et le contrôle de qualité à mettre en place par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, les autorités compétentes nationales et l'Agence, en ce qui concerne l'exécution de leurs activités de pharmacovigilance;
- 3) l'utilisation de terminologies, de formats et de normes reconnues au plan international pour la mise en œuvre de la pharmacovigilance;
- 4) la méthodologie à suivre pour la surveillance des informations dans la base Eudravigilance dans le but de déceler tout risque nouveau ou modifié;
- 5) le format pour la notification par voie électronique des effets indésirables par les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché;
- 6) le format des rapports périodiques actualisés de sécurité à transmettre par voie électronique;
- 7) le format des protocoles, résumés et rapports finals pour les études de sécurité post-autorisation;
- 8) les procédures et les formats à respecter pour les communications de pharmacovigilance.

Ces lignes directrices tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés en matière de pharmacovigilance et, au besoin, font l'objet de révisions en vue de les adapter à l'évolution de la science et de la technique.

Article 108 bis

La Commission adopte toute modification s'avérant nécessaire en vue d'adapter les dispositions du présent titre à l'évolution de la science et de la technique.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées selon la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 121, paragraphe 2 *bis*.

Article 108 ter

La Commission publie un rapport concernant l'accomplissement des activités de pharmacovigilance par les États membres le [mentionner la date précise: à savoir trois ans après la date de transposition visée à l'article 3, paragraphe 1] au plus tard, et tous les trois ans par la suite.»

22. L'article 111 est modifié comme suit:

a) Le paragraphe 1 est modifié comme suit:

i) le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Sous la coordination de l'Agence, l'autorité compétente de l'État membre concerné veille au respect des prescriptions légales applicables aux médicaments en effectuant des inspections répétées et, si nécessaire, inopinées, ainsi que, s'il y a lieu, en demandant à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou à un laboratoire désigné à cet effet d'effectuer des analyses sur des échantillons.»

ii) À l'alinéa 5, le point d) est remplacé par le texte suivant:

«d) inspecter les locaux, les archives, les documents et le dossier permanent de système de pharmacovigilance des titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou de toute entreprise chargée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser les activités décrites au titre IX.»

b) Le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant:

«3. Après chacune des inspections visées au paragraphe 1, l'autorité compétente fait rapport sur le respect, par le fabricant, l'importateur ou le grossiste, des principes et des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication et de bonnes pratiques de distribution visés aux articles 47 et 84, ou sur le respect, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des exigences énoncées au titre IX.

L'autorité compétente ayant procédé à l'inspection communique la teneur de ces rapports au fabricant, à l'importateur, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou au grossiste ayant fait l'objet de ladite inspection.

Avant d'adopter le rapport, l'autorité compétente donne au fabricant, à l'importateur, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou au grossiste en cause la possibilité de présenter des observations.»

c) Le paragraphe 7 est remplacé par le texte suivant:

«7. Si l'inspection visée au paragraphe 1, points a), b) et c), aboutit à la conclusion que le fabricant ne respecte pas les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévus par la législation communautaire, cette information est consignée dans la base de données communautaire visée au paragraphe 6.»

d) Le paragraphe 8 suivant est ajouté:

«8. Si l'inspection visée au paragraphe 1, point d), conclut au non-respect, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, du système de pharmacovigilance selon sa description figurant dans le dossier permanent de système de pharmacovigilance et des dispositions du titre IX, l'autorité compétente de l'État membre concerné signale ces défaillances au titulaire en question en lui donnant la possibilité de présenter des observations.

L'État membre concerné en informe les autres États membres, l'Agence et la Commission.

Le cas échéant, l'État membre concerné prend les mesures qui s'imposent pour que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.»

23. L'article 116 est remplacé par le texte suivant:

«Article 116

Les autorités compétentes suspendent, révoquent, retirent ou modifient une autorisation de mise sur le marché lorsqu'il est considéré que le médicament concerné est nocif, que l'effet thérapeutique fait défaut, que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable ou que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est considéré que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.

L'autorisation est également suspendue, révoquée, retirée ou modifiée lorsque les renseignements figurant dans le dossier en vertu de l'article 8 ou des articles 10 à 11 sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 23, lorsque les conditions ou obligations visées aux articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis* n'ont pas été remplies ou lorsque les contrôles prévus à l'article 112 n'ont pas été effectués.»

24. L'article 117 est modifié comme suit:

a) Le paragraphe 1 est modifié comme suit:

i) Le point a) est remplacé par le texte suivant:

«a) le médicament est nocif; ou que»

ii) Le point c) est remplacé par le texte suivant:

«c) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable; ou que»

b) Le paragraphe 3 suivant est ajouté:

«3. L'autorité compétente peut interdire la délivrance du médicament à de nouveaux patients.»

25. À l'article 122, paragraphe 2, l'alinéa suivant est ajouté:

«Les États membres envoient tous les rapports d'inspection à l'Agence par voie électronique. «

26. L'article 123, paragraphe 4, est remplacé par le texte suivant:

«4. L'Agence publie chaque année une liste des médicaments interdits dans la Communauté.»

27. À l'article 126 *bis*, les paragraphes 2 et 3 sont remplacés par le texte suivant:

«2. Lorsqu'un État membre recourt à cette possibilité, il adopte les mesures nécessaires pour garantir que les exigences de la présente directive sont respectées, notamment celles visées au titre V, à l'exception de l'article 63, paragraphes 1 et 2, et aux titres VI, VIII, IX et XI.

3. Avant d'accorder une telle autorisation, un État membre notifie au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans l'État membre dans lequel le médicament concerné est autorisé, la proposition d'accorder une autorisation en application du présent article pour le médicament en question.»

28. L'article 127 *bis* est remplacé par le texte suivant:

«Article 127 bis

Lorsqu'un médicament doit être autorisé en application du règlement (CE) n° 726/2004 et que le comité scientifique mentionne, dans son avis, les conditions ou restrictions recommandées conformément à l'article 9, paragraphe 4, points c), *c bis*) ou *c ter*), dudit règlement, la Commission peut adopter, en application des articles 33 et 34 de la présente directive, une décision adressée aux États membres portant sur la mise en œuvre de ces conditions ou restrictions.»

Article 2

Dispositions transitoires

1. En ce qui concerne l'exigence, énoncée à l'article 11, point 3 *bis*), et à l'article 59, paragraphe 1, point a *bis*), de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la présente directive, d'inclure un résumé des informations essentielles nécessaires pour une utilisation sûre et efficace du médicament dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice, les États membres veillent à ce qu'elle s'applique à toute autorisation de mise sur le marché délivrée avant la date fixée à l'article 3, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la présente directive, à compter du renouvellement de l'autorisation en question ou de l'expiration d'une période de trois ans commençant à ladite date, le premier de ces événements étant retenu.
2. En ce qui concerne l'obligation faite au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 104, paragraphe 3, point b), de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la présente directive, d'avoir et de mettre à disposition sur demande un dossier permanent de système de pharmacovigilance pour un ou plusieurs médicaments, les États membres veillent à ce qu'elle s'applique aux autorisations de mise sur le marché délivrées avant la date fixée à l'article 3, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la présente directive ou à compter de l'expiration d'une période de trois ans commençant à ladite date.
3. Les États membres veillent à ce que la procédure prévue aux articles 107 *quindecies* à 107 *novodecies* de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la présente directive, s'applique uniquement aux études ayant commencé après la date fixée à l'article 3, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la présente directive.

Article 3
Transposition

1. Les États membres adoptent et publient les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le [18 mois après la date d'entrée en vigueur]. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions ainsi qu'un tableau de correspondance entre ces dispositions et la présente directive.

Ils appliquent ces dispositions à compter du [18 mois après la date d'entrée en vigueur].

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine couvert par la présente directive.

Article 4
Entrée en vigueur

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

Article 5
Destinataires

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le

Par le Parlement européen
Le président

Par le Conseil
Le président

FICHE FINANCIÈRE LÉGISLATIVE

1. DÉNOMINATION DE LA PROPOSITION:

Règlement modifiant le règlement (CE) n° 726/2004 et directive modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance.

2. CADRE GPA / EBA (GESTION PAR ACTIVITE/ETABLISSEMENT DU BUDGET PAR ACTIVITE)

Domaine(s) politique(s) concerné(s) et activité(s) associée(s):

Domaine(s) politique(s): marché intérieur (article 95 du traité CE).

Activités:

- améliorer la protection de la santé publique dans l'ensemble de la Communauté en ce qui concerne la sécurité des médicaments;
- contribuer à l'accomplissement du marché intérieur dans le secteur pharmaceutique.

3. LIGNES BUDGÉTAIRES

3.1. Lignes budgétaires [lignes opérationnelles et lignes connexes d'assistance technique et administratives (anciennes lignes BA)], y compris leurs intitulés:

02.030201 – Agence européenne des médicaments – Subvention aux titres 1 et 2

02.030202 – Agence européenne des médicaments – Subvention au titre 3

3.2. Durée de l'action et de l'incidence financière:

Il est envisagé que le train de mesures sur la pharmacovigilance, à savoir le règlement et la directive proposés, s'applique à compter de la fin 2011 (année «n»). Les calculs mentionnés dans l'annexe ont été établis pour la période 2011-2016.

3.3. Caractéristiques budgétaires:

| Ligne budgétaire: | Nature de la dépense | | Nouveaux | Contribution AELE | Contributions des pays adhérents | Rubrique perspectives financières |
|-------------------|----------------------|-------------------|----------|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 02.030201 | DNO | CND ¹⁵ | NON | OUI | NON | N° 1a0203 |
| 02.030202 | DNO | CND | NON | OUI | NON | N° 1a0203 |

4. RÉCAPITULATIF DES RESSOURCES

4.1. Ressources financières

4.1.1. Récapitulatif des crédits d'engagement (CE) et des crédits de paiement (CP)

Sans objet.

Détail du cofinancement

Sans objet.

4.1.2. Compatibilité avec la programmation financière

Proposition compatible avec la programmation financière existante.

4.1.3. Incidence financière sur les recettes

Proposition sans incidence financière sur les recettes (voir les calculs détaillés en annexe)

4.2. Ressources humaines en ETP (y compris fonctionnaires, personnel temporaire et externe)

Sans objet.

5. CARACTÉRISTIQUES ET OBJECTIFS

5.1. Réalisation nécessaire à court ou à long terme

Une étude indépendante commandée par la Commission, une consultation publique de grande envergure (réalisée en 2006 et à nouveau en 2007), ainsi que des analyses détaillées effectuées par les services de la Commission ont mis en lumière d'importantes

¹⁵ Les crédits non dissociés sont ci-après dénommés «CND».

faiblesses du système actuel de pharmacovigilance de l'UE. Pris dans leur globalité, ces problèmes signifient que la sécurité des citoyens européens n'est pas protégée de manière optimale; une meilleure pharmacovigilance dans l'Union permettrait dès lors de réduire le fardeau que représentent, pour la santé publique, les effets indésirables des médicaments.

5.2. Valeur ajoutée de l'intervention communautaire, compatibilité de la proposition avec d'autres instruments financiers et synergies éventuelles

Compte tenu de la législation européenne existante, du fonctionnement du marché unique et de la proportion de plus en plus importante de médicaments autorisés selon la procédure centralisée, une action au niveau des États membres individuels ne pourrait suffire à réaliser une harmonisation complète des règles de pharmacovigilance entre les États membres, les objectifs de la proposition législative ne pouvant être pleinement menés à bien qu'au niveau de la Communauté.

5.3. Objectifs, résultats escomptés et indicateurs connexes de la proposition dans le contexte de la gestion par activité (GPA)

L'objectif premier de la proposition est d'améliorer la protection de la santé publique dans la Communauté, tout en améliorant le marché unique des médicaments par le renforcement et la rationalisation de la pharmacovigilance dans l'Union. Différents objectifs opérationnels ont été définis pour y parvenir:

- définir clairement les rôles et responsabilités des principaux acteurs concernés;
- rationaliser le processus décisionnel européen sur les questions de sécurité des médicaments;
- renforcer la transparence et la communication sur la sécurité des médicaments;
- renforcer les systèmes de pharmacovigilance des entreprises;
- Assurer la collecte proactive et proportionnée d'informations de très bonne qualité;
- associer les acteurs concernés aux activités de pharmacovigilance.

Les objectifs de la proposition contribuent à la réalisation des finalités stratégiques du cadre communautaire pour l'autorisation, le suivi et la surveillance des médicaments, à savoir:

- protéger la santé publique de façon adéquate dans toute la Communauté;
- contribuer à l'accomplissement du marché intérieur dans le secteur pharmaceutique.

5.4. Modalités de mise en œuvre (indicatives)

Gestion centralisée

indirectement par délégation à:

des organismes créés par les Communautés, tels que visés à l'article 185 du règlement financier.

6. CONTRÔLE ET ÉVALUATION

6.1. Système de contrôle

La Commission a mis en place des mécanismes de coopération avec les États membres pour superviser la transposition.

En ce qui concerne l'évaluation *ex post*, les dispositions suivantes sont jugées pertinentes, reconnues, crédibles, aisées et solides:

- concernant la définition claire des rôles et responsabilités et de normes de référence pour l'exercice des différents rôles, un rapport périodique de la Commission européenne, des inspections de pharmacovigilance et l'audit de l'EMA;
- concernant la rationalisation du processus décisionnel européen, la fixation d'un calendrier pour la mise en place de la nouvelle structure de comité à l'EMA et du nombre de dossiers de pharmacovigilance soumis à l'EMA;
- concernant la transparence et la communication, la mesure des sites internet créés par les États membres sur la sécurité des médicaments, le lancement du portail web européen sur la sécurité des médicaments par l'EMA et l'évaluation des informations reprises;
- concernant la supervision des systèmes de pharmacovigilance des entreprises, des inspections;
- concernant le recueil proactif d'informations de très bonne qualité, la mesure du nombre de plans de gestion des risques soumis et de la concordance entre les études requises;
- concernant la notification des effets indésirables, la mesure du nombre et de la qualité des rapports sur les effets indésirables et des rapports périodiques actualisés de sécurité ayant fait l'objet d'une évaluation;

- concernant la participation des acteurs concernés aux activités de pharmacovigilance, la mesure, en chiffres absolus et relatifs, des notifications d'effets indésirables émanant de patients.

6.2. Évaluation

6.2.1. Évaluation ex ante

Lors de l'analyse d'impact, les services de la Commission ont consulté tous les acteurs concernés à grande échelle, en recourant à toute une série de moyens de communication. Deux consultations générales par l'internet ont été menées, de même que des enquêtes par questionnaire et des ateliers réunissant différents groupes spécifiques d'acteurs concernés. Le comité pharmaceutique de la Commission, les comités scientifiques de l'EMEA et les directeurs des agences des médicaments de l'EEE ont été consultés. Parallèlement, les observations formulées par les services de la Commission lors des réunions du groupe de pilotage interservices ont été pleinement prises en considération.

6.2.2. Mesures prises à la suite d'une évaluation intermédiaire/ex post (enseignements tirés d'expériences antérieures similaires)

L'étude «Évaluation du système de pharmacovigilance de la Communauté européenne»¹⁶ a été réalisée spécifiquement en vue d'analyser la collaboration entre les agences des médicaments des États membres et l'agence centrale européenne, ainsi qu'avec les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'autres acteurs concernés pour surveiller les effets indésirables des produits pharmaceutiques, de même qu'en vue de formuler des recommandations pour renforcer ce système

6.2.3. Conditions et fréquence des évaluations futures

Il convient de noter que la proposition prévoit spécifiquement la remise, tous les trois ans par les services de la Commission européenne, d'un rapport sur la mise en œuvre de la pharmacovigilance par les États membres, ainsi que des inspections de pharmacovigilance et un audit de l'EMEA.

Une étude externe peut être effectuée en vue de mesurer la réalisation des objectifs spécifiques d'amélioration de la protection de la santé publique par le renforcement et la rationalisation de la pharmacovigilance.

Les deux actes juridiques modifiés par les propositions présentées prévoient déjà des clauses de réexamen général (rapport de la Commission tous les dix ans), qui s'appliqueront aux nouvelles dispositions.

¹⁶

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/docs/acs_consultation_final.pdf.

7. MESURES ANTIFRAUDE

L'Agence européenne des médicaments disposent de mécanismes et de procédures spécifiques de contrôle budgétaire. Le conseil d'administration, composé de représentants des États membres, de la Commission et du Parlement européen, adopte le budget [article 66, point f), du règlement (CE) n° 726/2004], ainsi que les dispositions financières internes [article 66, point g)]. La Cour des comptes européenne examine l'exécution du budget chaque année (article 68, paragraphe 3).

En ce qui concerne la lutte contre la fraude, la corruption et autres activités illégales, les dispositions du règlement (CE) n° 1073/1999 du Parlement européen et du Conseil du 25 mai 1999 relatif aux enquêtes effectuées par l'Office européen de lutte antifraude (OLAF) s'appliquent sans restrictions à l'EMA. En outre, une décision relative à la coopération avec l'OLAF a déjà été adoptée le 1^{er} juin 1999 (EMA/D/15007/99).

Enfin, le système de gestion de la qualité appliqué par l'Agence prévoit un examen permanent, dans le but de garantir que les procédures adéquates sont suivies et que ces procédures et politiques sont pertinentes et efficaces. Plusieurs audits internes sont effectués chaque année dans ce cadre.

ANNEXE: calculs détaillés

Introduction

La fiche financière a été établie en partant du principe qu'une fois adoptées, les propositions législatives permettront la perception, jusque-là inédite, de redevances par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour les activités de pharmacovigilance. La fiche financière et les calculs de la présente annexe démontrent que les coûts liés aux activités définies par les propositions législatives concernées seront intégralement récupérés par la perception des redevances. Sur cette base, les calculs de la présente annexe permettent de conclure que les mesures proposées ne devraient pas avoir d'impact financier significatif sur le budget de la Communauté.

Les activités de pharmacovigilance et de maintenance représentaient 13,5 % des ressources humaines (soit 70 ETP environ) et 14,54 % des coûts (soit 25,2 millions d'euros, services d'appui inclus) de l'Agence. Le coût moyen d'un équivalent temps plein (ETP) correspondant à un fonctionnaire de niveau AD à l'EMA à Londres a été déterminé par l'EMA (coûts provisoires pour 2007) comme suit: Salaire: 112 113 EUR et salaire et frais généraux: 161 708 EUR.

Les évaluations communautaires supposent que des rapporteurs devront être rétribués par l'Agence. Nous nous sommes basés, pour les calculs, sur l'hypothèse que les recettes provenant des redevances reviendront pour moitié à l'EMA, l'autre moitié servant à la rémunération des rapporteurs.

Redevances versées à l'EMA par le secteur pharmaceutique

Pour financer l'application des règles de pharmacovigilance, les estimations suivantes concernant les recettes peuvent être établies:

| | Saisines communautaires de pharmacovigilance | Rapports périodiques actualisés de sécurité évalués | Évaluations communautaires | Évaluations communautaires de gestion des risques |
|---------------------|--|---|------------------------------------|---|
| Nombre (par an) | 20 | 1000 | 300 | 100 |
| Redevances estimées | 72 800 EUR | 6 100 EUR | 6 100 EUR | 12 100 EUR |
| Total | 20 x 72 800 EUR = 1 456 000 EUR | 1000 x 6 100 EUR = 6 100 000 EUR | 300 x 6 100 EUR = 1 830 000 EUR | 100 x 12 100 EUR = 1 210 000 EUR |

D'après les estimations ci-dessus, les revenus annuels supplémentaires pour l'EMA correspondant aux redevances de pharmacovigilance perçues se monteront à 10 596 000 EUR.

Paiement, par l'EMEA, des rapporteurs pour les évaluations de pharmacovigilance communautaires

Il est estimé que ces évaluations scientifiques par des rapporteurs devraient être rémunérées à hauteur de la moitié du montant des redevances. Sur cette base, le montant à verser par l'EMEA aux rapporteurs peut être estimé comme suit:

| | Saisines communautaires de pharmacovigilance | Rapports périodiques actualisés de sécurité évalués | Évaluations communautaires | Évaluations communautaires de gestion des risques |
|---|--|---|-------------------------------------|---|
| Nombre (par an) | 20 | 1000 | 300 | 100 |
| Somme à verser aux rapporteurs (estimation) | 36 400 EUR | 3 050 EUR | 3 050 EUR | 6 050 EUR |
| Total | 20 x 36 400 EUR = 728 000 EUR | 1000 x 3 050 EUR = 3 050 000 EUR | 300 x 3 050 EUR = 915 000 EUR | 100 x 6 050 EUR = 605 000 EUR |

Sur la base des estimations ci-dessus, les coûts nouveaux incombant à l'EMEA pour la rémunération des évaluations effectuées par les rapporteurs seront de 6 230 100 EUR.

Suivi de la littérature:

D'après les estimations fournies par l'EMEA (trois analystes d'informations supplémentaires si la fonction principale est externalisée) et par une entreprise privée de veille bibliographique¹⁷ (533 333 EUR par an pour 3 000 substances surveillées, multiplié par deux pour tenir compte des incertitudes quand au nombre de substances et aux processus détaillés), les coûts supplémentaires pour l'EMEA peuvent être évalués à 1,56 million d'euros par an environ.

Nouvelle structure du comité de pharmacovigilance:

Il est considéré que le changement de structure du comité de pharmacovigilance de l'EMEA (y compris le remplacement du groupe de travail actuel) ne devrait pas entraîner de nouveaux coûts.

Changements quant aux saisines communautaires de pharmacovigilance:

Le nombre de saisines est estimé dans une fourchette comprise entre 10 et 30 par an. Si on se base sur le milieu de cette fourchette, ainsi que sur des coûts de coordination/d'évaluation équivalents à une variation de type II dans la procédure centralisée, il en résultera, pour l'EMEA, un coût pour la rémunération des rapporteurs égal à 20 x 36 400 EUR = 728 000 EUR, ainsi que des recettes provenant des redevances de 20 x 72 800 EUR = 1,46 million d'euros.

¹⁷ Wolters Kluwer Health.

Règles modifiées en matière de transparence et de communication:

Elles sont estimées à quelque 646 832 EUR par an, à raison de 4 ETP chargés de gérer les documents et le site internet (y compris les traitements requis par les règles de confidentialité et un «responsable de la communication» pour la rédaction de communiqués urgents de sécurité).

Une dépense unique en matière de technologie de l'information est également prévue à hauteur de 1 000 000 EUR (voir la rubrique ci-après concernant les répercussions pour le budget global de télématique).

Supervision communautaire des études de sécurité post-autorisation non interventionnelles

Le nombre de protocoles qui seront soumis à la structure communautaire de comité peut être estimé à 300, pour un coût de 485 124 EUR comprenant trois ETP chargés de la coordination et de l'examen initial. D'après les estimations des redevances susmentionnées, ces procédures permettraient de recueillir 1 830 000 EUR en redevances versées par le secteur, dont la moitié serviraient à rémunérer les rapporteurs; un montant de 915 000 EUR reviendrait donc à l'EMEA.

Supervision communautaire des systèmes de gestion des risques

Le nombre d'évaluations communautaires supplémentaires de systèmes de gestion des risques est estimé à une centaine par an. En se basant sur des coûts de coordination/d'évaluation équivalents à ceux d'un renouvellement dans la procédure centralisée, cette activité représenterait, pour le paiement des rapporteurs par l'EMEA, un coût de $100 \times 6\,050 \text{ EUR} = 605\,000 \text{ EUR}$, ainsi que des rentrées liées aux redevances de $100 \times 12\,100 \text{ EUR} = 1,2 \text{ million d'euros}$.

Améliorations de la base de données communautaire de pharmacovigilance

Les coûts uniques supplémentaires de développement en termes de ressources humaines, de matériel et de logiciels, sont évalués à 2 871 000 EUR au total (voir la rubrique ci-après concernant les répercussions pour le budget global de télématique).

Recueil et gestion des données de pharmacovigilance

Du personnel supplémentaire, à raison de 10 ETP, pour le recueil et la gestion des données de pharmacovigilance dans la base Eudravigilance du côté des entreprises (traitement des effets indésirables) représenterait un coût additionnel estimé à 1,62 million d'euros.

Partage des tâches pour l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité:

D'après les estimations des redevances susmentionnées, ces procédures permettraient de récolter 6 100 000 EUR en redevances versées par le secteur, dont la moitié serviraient à rémunérer les rapporteurs; un montant de 3 050 000 EUR reviendrait donc à l'EMEA.

Budget de télématique

La programmation actuelle de l'EMEA des «coûts de développement» pour la télématique (figurant dans le plan directeur de l'EMEA pour la télématique) prévoit les enveloppes suivantes:

| Année | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | Total pour la période |
|---|------|------|------|------|------|------|-----------------------|
| Coûts liés à la base de pharmacovigilance (en millions d'euros, une décimale) | 1,3 | 1,4 | 1,0 | 1,5 | 1,7 | 1,0 | 8,0 |
| Budget informatique annuel total (en millions d'euros, une décimale) | 12,6 | 11,9 | 13,1 | 13,1 | 12,8 | 10,4 | 74,1 |

D'après les informations fournies par l'EMA, les dispositions des propositions en matière de transparence et de communication entraîneront un coût informatique unique de 1 million d'euros, tandis que les améliorations de la base de données communautaire de pharmacovigilance correspondront à un coût unique de 2,87 millions d'euros.

Il est raisonnable d'inviter l'EMA à reprogrammer le montant de 2,87 millions d'euros requis pour la base de données de pharmacovigilance en le tirant du budget de télématique existant (avec ou sans subvention au titre d'excédents budgétaires pour 2008) et de demander à l'EMA de mettre en œuvre la fonctionnalité améliorée de la base de données avant l'entrée en vigueur de la réglementation, prévue en 2011. Les coûts uniques pour la transparence et la communication (1 million d'euros) devraient être compensés par les redevances (500 000 EUR en 2012 et 2013).

Incidence globale sur le budget de l'EMA

D'après les calculs, les nouvelles dispositions entraîneront une augmentation exceptionnelle des ressources de l'EMA à hauteur de 3,9 millions d'euros (création du portail européen sur la sécurité des médicaments et amélioration de fonctionnalité pour le système Eudravigilance), ainsi que des coûts continus de 10,1 millions d'euros par an, y compris pour le paiement des rapporteurs, les 23 ETP requis en plus du personnel actuel de l'Agence chargé des activités de pharmacovigilance (augmentation de 38 %) et un peu plus d'un million d'euros par an pour les coûts hors ressources humaines de la veille bibliographique.

| Options étudiées (révisées le cas échéant) | EMA | ETP | EMA | EMA | Rémunération des rapporteurs | Redevances perçues |
|--|----------------------|-----------|------------------|------------------|------------------------------|--------------------|
| | À titre exceptionnel | | Salaires annuels | Chaque année | Chaque année | Chaque année |
| Comité + saisines | | | | | 728 000 | 1 456 000 |
| Transparence et communication sur la sécurité des médicaments | 1 000 000 | 4 | 646 832 | | | |
| Codification et supervision des études post-autorisation | | 3 | 485 124 | | 915 000 | 1 830 000 |
| Développement pour la base Eudravigilance | 2 871 000* | | | | | |
| Traitement de données de pharmacovigilance | | 10 | 1 617 080 | | | |
| Veille bibliographique par l'EMA | | 3 | 485 124 | 1 066 667 | | |
| Partage des tâches pour l'évaluation des rapports périodiques actualisés | | 3 | 485 124 | | 3 050 000 | 6 100 000 |
| Évaluation des systèmes de gestion des risques | | | | | 605 000 | 1 210 000 |
| Total | 3 871 000 | 23 | 3 719 284 | 1 066 667 | 5 298 000 | 10 596 000 |

* Sur le budget actuel de télématique (avec ou sans subvention au titre d'excédents budgétaires pour 2008).

L'incidence globale, par année, sur le budget de l'EMEA est anticipée comme suit:

| Coûts de l'EMEA | Année 2011 | Année 2012 | Année 2013 | Année 2014 | Année 2015 | Année 2016 |
|---------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| À titre exceptionnel | | 500 000 | 500 000 | | | |
| ETP | 5 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 |
| Salaires annuels | 808 540 | 3 719 284 | 3 719 284 | 3 719 284 | 3 719 284 | 3 719 284 |
| Autres coûts annuels | | 1 066 667 | 1 066 667 | 1 066 667 | 1 066 667 | 1 066 667 |
| Travaux des rapporteurs | | 5 298 000 | 5 298 000 | 5 298 000 | 5 298 000 | 5 298 000 |
| Coûts totaux | 808 540 | 10 583 951 | 10 583 951 | 10 083 951 | 10 083 951 | 10 083 951 |
| <i>Redevances perçues</i> | 0 | 10 596 000 | 10 596 000 | 10 596 000 | 10 596 000 | 10 596 000 |
| Solde | -808 540 | 12 049 | 12 049 | 512 049 | 512 049 | 512 049 |

D'après les hypothèses utilisées pour estimer les volumes de travail et les recettes liées aux redevances, les rentrées nettes qui se dégageront à compter de 2012 peuvent être considérées comme justifiées pour garantir le maintien, à l'EMEA, d'activités de pharmacovigilance essentielles à la santé publique, en dépit du fait que les recettes sont variables, tandis que certains coûts (certains salaires, par exemple) sont fixes. Les chiffres n'ont pas été indexés puisqu'ils constituent des moyennes.