

DIRECTIVES

DIRECTIVE 2010/84/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 15 décembre 2010

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 sur le fonctionnement de l'Union européenne, et notamment son article 114 et son article 168, paragraphe 4, point c),

vu la proposition de la Commission européenne,

après transmission du projet d'acte législatif aux parlements nationaux,

vu l'avis du Comité économique et social européen ⁽¹⁾,

vu l'avis du Comité des régions ⁽²⁾,

vu l'avis du Contrôleur européen de la protection des données ⁽³⁾,

statuant conformément à la procédure législative ordinaire ⁽⁴⁾,

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 humain ⁽⁵⁾ définit des règles harmonisées concernant l'autorisation, la supervision et la pharmacovigilance applicables aux médicaments à usage humain dans l'Union.

(2) Des règles de pharmacovigilance sont nécessaires à la protection de la santé publique afin de prévenir, de détecter et d'évaluer les effets indésirables des médicaments mis sur le marché de l'Union, dans la mesure où le profil de sécurité des médicaments ne peut être connu dans son intégralité qu'après la commercialisation de ces produits.

⁽¹⁾ JO C 306 du 16.12.2009, p. 28.

⁽²⁾ JO C 79 du 27.3.2010, p. 50.

⁽³⁾ JO C 229 du 23.9.2009, p. 19.

⁽⁴⁾ Position du Parlement européen du 22 septembre 2010 (non encore parue au Journal officiel) et décision du Conseil du 29 novembre 2010.

⁽⁵⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

(3) Au vu de l'expérience acquise et après l'évaluation, par la Commission, du système de pharmacovigilance de l'Union, il est apparu clairement qu'il était nécessaire de prendre des mesures en vue d'améliorer la mise en œuvre de la législation de l'Union sur la pharmacovigilance des médicaments.

(4) S'il est vrai que l'objectif fondamental de la réglementation relative aux médicaments est de préserver la santé publique, cet objectif doit cependant être réalisé par des moyens qui n'entravent pas la libre circulation des médicaments sûrs à l'intérieur de l'Union. L'évaluation du système de pharmacovigilance de l'Union a permis de constater que les actions divergentes des États membres relatives à des problèmes liés 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 de l'Union en matière de pharmacovigilance.

(5) Par souci de clarté, il convient de modifier la définition des termes «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 celles résultant des erreurs médicamenteuses et des utilisations non conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris le mésusage et l'abus de médicaments. La suspicion d'effets indésirables, dans le sens où il y a au moins une possibilité raisonnable qu'il existe un lien de causalité entre un médicament et un événement indésirable, devrait suffire à justifier une notification. Par conséquent, le terme «effet indésirable suspecté» devrait être employé chaque fois qu'il est question d'obligations de notification. Sans préjudice des dispositions et des pratiques relatives au secret médical en vigueur dans l'Union ou sur le plan national, les États membres devraient veiller à la confidentialité des notifications et du traitement des données à caractère personnel ayant trait aux effets indésirables suspectés, y compris ceux liés à des erreurs médicamenteuses. Cela ne devrait pas porter atteinte aux obligations des États membres en matière d'échange mutuel d'informations relatives à la pharmacovigilance ou de diffusion au public d'informations importantes relatives aux questions de pharmacovigilance. Par ailleurs, le principe de confidentialité ne

- devrait pas porter atteinte aux obligations des personnes concernées par la communication d'informations dans le cadre du droit pénal.
- (6) La pollution des eaux et des sols par des résidus pharmaceutiques constitue un problème environnemental émergent. Les États membres devraient envisager des mesures permettant de surveiller et d'évaluer les risques posés par les médicaments en termes d'effets sur l'environnement, y compris ceux qui peuvent avoir une incidence sur la santé publique. À partir des données communiquées notamment par l'Agence européenne des médicaments, par l'Agence européenne pour l'environnement et par les États membres, la Commission devrait établir un rapport sur l'ampleur du problème, assorti d'une évaluation portant sur le point de savoir s'il est nécessaire de modifier la législation de l'Union applicable aux médicaments ou tout autre texte législatif pertinent de l'Union.
- (7) 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, enregistrés dans un dossier permanent du système de pharmacovigilance, qui devrait être constamment disponible à des fins de vérification. Les autorités compétentes devraient prendre en charge la surveillance de ces systèmes de pharmacovigilance. Un résumé descriptif du système de pharmacovigilance devrait par conséquent être soumis parallèlement à la demande d'autorisation de mise sur le marché et mentionner le lieu où le dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament en cause est conservé et disponible pour des vérifications par les autorités compétentes.
- (8) Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait planifier des mesures de pharmacovigilance pour chaque médicament individuellement dans le cadre d'un système de gestion des risques. Les mesures devraient être proportionnées aux risques avérés, aux risques potentiels ainsi qu'au besoin d'informations supplémentaires sur le médicament. Il convient également de veiller à ce que toute mesure essentielle prévue par un système de gestion des risques soit une condition de l'autorisation de mise sur le marché.
- (9) Il est nécessaire du point de vue de la santé publique de compléter les données disponibles au moment de l'autorisation par des informations supplémentaires sur la sécurité et, dans certains cas, sur l'efficacité des médicaments autorisés. Par conséquent, les autorités compétentes devraient être habilitées à imposer au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché l'obligation de réaliser des études de sécurité et d'efficacité postautorisation. Cette obligation devrait pouvoir être imposée au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou ultérieurement, et elle devrait être une condition de l'autorisation de mise sur le marché. De telles études peuvent viser à recueillir des données permettant d'évaluer la sécurité ou l'efficacité des médicaments dans la pratique médicale quotidienne.
- (10) Il est essentiel qu'un renforcement du système de pharmacovigilance ne conduise pas à l'octroi prématuré des autorisations de mise sur le marché. Toutefois, certains médicaments sont autorisés sous réserve d'une surveillance supplémentaire. Ceci comprend tous les médicaments contenant une nouvelle substance active et des médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires, qui constituent des priorités en matière de pharmacovigilance. Les autorités compétentes peuvent également exiger une surveillance supplémentaire pour des médicaments spécifiques, pour lesquels il est obligatoire de réaliser une étude de sécurité postautorisation ou pour lesquels il existe des conditions ou des restrictions en vue de l'utilisation sûre et efficace du médicament. Les médicaments soumis à une surveillance supplémentaire devraient être identifiés comme tels par un symbole noir et une phrase explicative standard appropriée dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice. Une liste des médicaments sous surveillance supplémentaire, accessible au 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 médicaments ⁽¹⁾ (ci-après dénommée «Agence»).
- (11) La Commission, en collaboration avec l'Agence et les autorités nationales compétentes, et après avoir consulté les organismes représentant les patients, les consommateurs, les médecins et les pharmaciens, les assureurs de soins de santé et autres parties intéressées, devrait présenter au Parlement européen et au Conseil un rapport d'évaluation portant sur la lisibilité des résumés des caractéristiques des produits et des notices, ainsi que sur leur utilité pour les professionnels de la santé et le grand public. Après l'analyse des données précitées, la Commission formulerait, le cas échéant, des propositions visant à améliorer la présentation et le contenu des résumés des caractéristiques des produits et des notices afin de garantir qu'ils constituent une source utile d'informations pour les professionnels de la santé ou pour le grand public.
- (12) L'expérience a montré 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 médicaments, 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 tenues à jour. Dès lors que les médicaments pourraient être utilisés d'une manière qui ne corresponde pas aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché devrait aussi avoir la responsabilité de fournir toutes les informations disponibles, y compris les résultats d'essais cliniques ou d'autres études, ainsi que de notifier toute utilisation du médicament non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché. De même, il y a lieu de faire en sorte que toutes les informations pertinentes recueillies

⁽¹⁾ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

concernant la sécurité du médicament soient prises en considération lors du renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché.

- (13) Afin de garantir une coopération étroite entre les États membres en matière de pharmacovigilance, le mandat du groupe de coordination institué en vertu de l'article 27 de la directive 2001/83/CE devrait être élargi et inclure l'examen de questions liées à la pharmacovigilance pour tous les médicaments autorisés par les États membres. Pour s'acquitter de ses nouvelles tâches, le groupe de coordination devrait être renforcé par la définition de règles claires concernant la compétence scientifique requise, les procédures à utiliser pour dégager des accords ou adopter des positions, la transparence, l'indépendance de ses membres et le secret professionnel auquel ils sont tenus, et concernant la nécessaire coopération entre l'Union et les organismes nationaux.
- (14) Afin de garantir un niveau de compétence scientifique identique, tant au niveau de l'Union qu'au niveau national, pour la prise de décisions en matière de pharmacovigilance, il convient que le groupe de coordination s'appuie, dans l'exercice de ses activités de pharmacovigilance, sur les recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.
- (15) Pour éviter la duplication de travaux, le groupe de coordination devrait arrêter une position 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 l'Union. Si le groupe de coordination ne parvient pas à s'entendre, la Commission devrait être habilitée à adopter une décision relative à une mesure réglementaire nécessaire concernant l'autorisation de mise sur le marché, adressée aux États membres.
- (16) 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 au niveau de l'Union.
- (17) Les États membres devraient mettre en œuvre un système de pharmacovigilance en vue de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, y compris des informations en ce qui concerne les effets indésirables suspectés en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que lors d'une utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus de médicaments et d'erreurs médicamenteuses, et les effets indésirables suspectés liés à une exposition professionnelle. Les États membres devraient veiller à la qualité du système de pharmacovigilance en assurant un suivi des effets indésirables suspectés observés. Pour l'accomplissement de ces tâches, les États membres devraient instaurer un système permanent de pharmacovigilance, soutenu par des compétences appropriées, de sorte que les obligations énoncées dans la présente directive puissent être pleinement respectées.
- (18) En vue d'améliorer encore la coordination des ressources entre les États membres, un État membre devrait avoir la faculté de déléguer certaines tâches de pharmacovigilance à un autre État membre.
- (19) Afin de simplifier la notification des effets indésirables suspectés, il convient que les titulaires des autorisations de mise sur le marché et les États membres ne signalent de tels effets qu'à la base de données et au réseau de traitement de données de pharmacovigilance de l'Union visés à l'article 57, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après dénommés «base de données Eudravigilance»). La base de données Eudravigilance devrait disposer des outils lui permettant de transmettre immédiatement les rapports sur des effets indésirables suspectés provenant des titulaires des autorisations de mise sur le marché aux États membres sur le territoire desquels s'est produit l'effet.
- (20) Dans un souci d'accroître la transparence des processus de pharmacovigilance, les États membres devraient mettre sur pied et tenir à jour des portails web sur les médicaments. Dans le même but, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient, au préalable ou simultanément, prévenir les autorités compétentes des avis de sécurité qu'ils comptent diffuser et les autorités compétentes devraient également se prévenir mutuellement, à l'avance, de la diffusion d'avis de sécurité.
- (21) Il importe que les règles de l'Union en matière de pharmacovigilance continuent de s'appuyer sur le rôle de surveillance essentiel pour la sécurité des médicaments 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 suspectés des médicaments. Il y a donc lieu de faciliter la notification des effets indésirables suspectés des médicaments par les professionnels de la santé et les patients, et de mettre à leur disposition les moyens appropriés de notification.
- (22) Toutes les informations sur les effets indésirables suspectés 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.

- (23) Les obligations en ce qui concerne les rapports périodiques actualisés de sécurité devraient être proportionnées aux risques posés par les médicaments. Il convient dès lors que ce type de rapport soit lié au système de gestion des risques dans le cas des nouveaux médicaments autorisés et qu'un rapport périodique ne soit pas requis pour les médicaments génériques, les médicaments contenant une substance active dont l'usage médical bien établi est démontré, les médicaments homéopathiques ou les médicaments traditionnels à base de plantes enregistrés. Dans l'intérêt de la santé publique, il convient toutefois que les autorités compétentes exigent la soumission de rapports périodiques actualisés de sécurité pour de tels médicaments s'il existe des préoccupations quant aux données de pharmacovigilance ou en l'absence d'informations disponibles relatives à la sécurité lorsque l'utilisation de la substance active concernée intéresse principalement des médicaments au sujet desquels des rapports périodiques actualisés de sécurité ne sont pas couramment demandés.
- (24) 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 prévue dans le cas de médicaments autorisés dans plusieurs États membres. De plus, des procédures devraient être définies pour fixer une fréquence et des dates de soumission pour les rapports, pour tous les médicaments contenant la même substance active ou la même combinaison de substances actives.
- (25) 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 de l'Union produisant un résultat harmonisé.
- (26) Les États membres devraient saisir systématiquement l'Agence de certains problèmes de sécurité liés aux médicaments, déclenchant ainsi l'initiation d'une évaluation de ces problèmes à l'échelle de l'Union européenne. Il est dès lors approprié de fixer des règles garantissant une procédure d'évaluation par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, ainsi que des règles pour le suivi ultérieur des autorisations de mise sur le marché concernées, en vue de l'adoption de mesures harmonisées dans l'ensemble de l'Union.
- (27) Dans le cadre de la clarification et du renforcement des règles relatives aux activités de pharmacovigilance énoncées dans la directive 2001/83/CE, il y a lieu également de clarifier davantage les procédures régissant toutes les évaluations postautorisation à l'échelle de l'Union relatives à des problèmes de sécurité concernant des médicaments. À cette fin, le nombre de procédures régissant les évaluations à l'échelle de l'Union devrait être limité à deux, dont l'une permettrait une évaluation rapide et devrait être appliquée lorsqu'une action d'urgence est jugée nécessaire. Quelle que soit la procédure, d'urgence ou normale, qui est appliquée et quelle que soit la procédure, centralisée ou non, d'autorisation du médicament, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance devrait toujours formuler sa recommandation lorsque la raison pour entreprendre une action est basée sur des données de pharmacovigilance. Il convient que le groupe de coordination et le comité des médicaments à usage humain s'appuient sur cette recommandation lorsqu'ils effectuent leur évaluation du problème.
- (28) Il est nécessaire d'établir des principes directeurs harmonisés ainsi qu'une supervision réglementaire en ce qui concerne les études de sécurité postautorisation qui sont demandées par les autorités compétentes et qui sont non interventionnelles, qui sont initiées, gérées ou financées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, et qui impliquent la collecte de données 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 de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain⁽¹⁾. Ces études devraient être placées sous la supervision du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Les études demandées après l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament par une seule autorité compétente qui doivent être menées dans un seul État membre devraient être supervisées par l'autorité nationale compétente de l'État membre dans lequel l'étude doit être menée. Il y a lieu également de prévoir un suivi ultérieur, le cas échéant, en ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché concernées en vue de l'adoption de mesures harmonisées dans l'ensemble de l'Union.
- (29) Afin de faire respecter les dispositions relatives à la pharmacovigilance, les États membres devraient veiller à ce que des sanctions effectives, proportionnées et dissuasives soient appliquées aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché qui ne respectent pas leurs obligations en matière de pharmacovigilance. Si les conditions prévues dans l'autorisation de mise sur le marché ne sont pas remplies dans le délai prescrit, les autorités nationales compétentes devraient être habilitées à réviser l'autorisation de mise sur le marché.

(1) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

- (30) Dans un souci de protection de la santé publique, les activités de pharmacovigilance exercées par les autorités nationales compétentes devraient être financées de manière adéquate. La possibilité de ce financement devrait être garantie en habilitant les autorités nationales compétentes à percevoir des redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Cependant, la gestion des fonds ainsi perçus devrait être placée sous le contrôle permanent des autorités nationales compétentes afin de garantir leur indépendance dans l'exécution des activités de pharmacovigilance.
- (31) Afin de faire face à de graves problèmes de disponibilité liés à l'absence ou la pénurie éventuelle de médicaments autorisés ou mis sur le marché, les États membres devraient pouvoir, dans certaines conditions, autoriser les acteurs pertinents à s'écarter de certaines dispositions de la directive 2001/83/CE relatives aux exigences en matière d'étiquetage et d'emballage.
- (32) Dans la mesure où l'objectif de la présente directive, qui est d'améliorer la sécurité des médicaments mis sur le marché de l'Union de manière harmonisée dans tous les États membres, ne peut être atteint de manière suffisante par les États membres mais peut, vu l'ampleur des mesures, être mieux réalisé au niveau de l'Union, l'Union peut prendre des mesures, conformément au principe de subsidiarité consacré à l'article 5 du traité sur l'Union européenne (TUE). Conformément au principe de proportionnalité tel qu'énoncé audit article, la présente directive n'excède pas ce qui est nécessaire pour atteindre cet objectif.
- (33) La présente directive s'applique sans préjudice de la directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données ⁽¹⁾ et du règlement (CE) n° 45/2001 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2000 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel par les institutions et organes communautaires et à la libre circulation de ces données ⁽²⁾. Afin de détecter, d'évaluer, de comprendre et de prévenir les effets indésirables des médicaments, et d'identifier et de prendre des mesures pour réduire les risques et augmenter les effets bénéfiques des médicaments en vue de préserver la santé publique, il devrait être possible de traiter des données personnelles dans le cadre du système Eudravigilance tout en respectant la législation de l'Union en matière de protection des données. La protection de la santé publique est un objectif qui revêt un grand intérêt public et, par conséquent, le traitement des données personnelles peut se justifier à condition que les données identifiables relatives à la santé ne soient traitées que si cela s'avère nécessaire, et seulement si les parties concernées évaluent cette nécessité à chaque étape du processus de pharmacovigilance.
- (34) Les dispositions de la directive 2001/83/CE relatives à la surveillance des médicaments 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 ⁽³⁾.
- (35) Les activités de pharmacovigilance visées dans la présente directive exigent que des conditions uniformes soient fixées quant au contenu et à la gestion du dossier permanent du système de pharmacovigilance, ainsi qu'en ce qui concerne les exigences minimales du système de qualité applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance par les autorités nationales compétentes et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, l'utilisation d'une terminologie, de formats et de normes reconnus sur le plan international pour la mise en œuvre des activités de pharmacovigilance et les exigences minimales applicables à la surveillance des données contenues dans la base de données Eudravigilance dans le but de déceler tout risque nouveau ou modifié. Il y a lieu de définir également le format et le contenu de la notification par voie électronique des effets indésirables suspectés par les États membres et les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché, le format et le contenu des rapports électroniques périodiques actualisés de sécurité et des plans de gestion des risques, ainsi que le format des protocoles, résumés et rapports finals pour les études de sécurité postautorisation. L'article 291 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE) dispose que les règles et principes généraux relatifs aux modalités de contrôle par les États membres de l'exercice par la Commission de ses compétences d'exécution doivent être établis au préalable par voie de règlements adoptés conformément à la procédure législative ordinaire. Dans l'attente de l'adoption d'un nouveau règlement en ce sens, la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission ⁽⁴⁾ continue de s'appliquer, à l'exception de la procédure de réglementation avec contrôle, qui ne s'applique pas.
- (36) La Commission devrait être habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 290 du TFUE pour compléter les dispositions des articles 21 bis et 22 bis de la directive 2001/83/CE. La Commission devrait être habilitée à adopter des mesures supplémentaires pour définir les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être requises. Il importe tout particulièrement que la Commission entreprenne des consultations appropriées tout au long de son travail préparatoire, y compris au niveau des experts.
- (37) Conformément au point 34 de l'accord interinstitutionnel «Mieux légiférer» ⁽⁵⁾, les États membres sont encouragés à établir, pour eux-mêmes et dans l'intérêt de l'Union, leurs propres tableaux, qui illustrent, dans la mesure du possible, la concordance entre la présente directive et les mesures de transposition, et à les rendre publics.
- (38) La directive 2001/83/CE devrait être modifiée en conséquence,

⁽¹⁾ JO L 281 du 23.11.1995, p. 31.

⁽²⁾ JO L 8 du 12.1.2001, p. 1.

⁽³⁾ JO L 218 du 13.8.2008, p. 30.

⁽⁴⁾ JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

⁽⁵⁾ JO C 321 du 31.12.2003, p. 1.

ONT ADOPTÉ 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 supprimé;

c) le point 15) est remplacé par le texte suivant:

«15. étude de sécurité postautorisation: toute étude portant sur un médicament autorisé et visant à identifier, décrire ou quantifier un risque de sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques;»

d) les points 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 liés à un médicament, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et interventions;

28 quater) plan de gestion des risques: une description détaillée du système de gestion des risques;

28 quinquies) système de pharmacovigilance: un système utilisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et par les États membres afin de s'acquitter des tâches et des responsabilités leur incombant en application du titre IX et qui vise à surveiller la sécurité des médicaments autorisés et à repérer toute modification de leur rapport bénéfice/risque;

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

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

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

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

- une preuve établissant que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance,
- l'indication des États membres où la personne qualifiée réside et exerce ses activités,

— les coordonnées de la personne qualifiée,

— une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste qu'il dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités énoncées au titre IX,

— l'adresse du lieu où le dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné est conservé;»

b) le point suivant est inséré après le point i bis):

«i bis bis) Le plan de gestion des risques décrivant le système de gestion des risques que le demandeur mettra en place pour le médicament concerné, accompagné de son résumé;»

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 ou dans un pays tiers, un résumé des informations de sécurité comprenant les données qui figurent dans les rapports périodiques actualisés de sécurité, lorsqu'ils sont disponibles, et les notifications d'effets indésirables suspectés, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec la présente directive est à l'examen,

— le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en application de l'article 11 ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre en application de l'article 21, ainsi que la notice proposée conformément à l'article 59 ou approuvée par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 61,

— les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans l'Union ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision;»

d) le point n) est supprimé;

e) les alinéas suivants sont ajoutés après le deuxième alinéa:

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

Les informations visées au premier alinéa sont mises à jour en tant que de besoin.»

3) À l'article 11, les alinéas suivants sont ajoutés:

«Dans le cas de médicaments figurant sur la liste prévue à l'article 23 du règlement (CE) n^o 726/2004, le résumé des

caractéristiques du produit inclut la mention suivante: "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Ladite mention est précédée du symbole noir visé à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 et suivie d'une phrase explicative standard appropriée.

Tous les médicaments sont assortis d'un texte standard invitant expressément les professionnels de la santé à signaler tout effet indésirable suspecté selon le système national de notification spontanée visé à l'article 107 bis, paragraphe 1. Différents modes de notification, dont la notification par voie électronique, sont rendus accessibles, conformément à l'article 107 bis, paragraphe 1, deuxième alinéa.»

- 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 du 8 octobre 2003 établissant les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (*) 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, les termes «articles 27» sont remplacés par les termes «articles 28»;

b) au paragraphe 2, les termes «articles 27» sont remplacés par les termes «articles 28».

- 6) À l'article 18, les termes «articles 27» sont remplacés par les termes «articles 28».

- 7) À l'article 21, les paragraphes 3 et 4 sont remplacés par les textes suivants:

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

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

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

Le rapport public d'évaluation contient un résumé qui doit être compréhensible par le public. Le résumé contient notamment une section relative aux conditions d'utilisation du médicament.»

- 8) L'article suivant est inséré:

«Article 21 bis

En complément des dispositions énoncées à l'article 19, une autorisation de mise sur le marché d'un médicament peut être assortie d'une ou de plusieurs des conditions suivantes:

a) certaines mesures garantissant l'utilisation sûre du médicament à inclure dans le système de gestion des risques;

b) la réalisation d'études de sécurité postautorisation;

c) le respect d'obligations plus rigoureuses que celles énoncées au titre IX en matière d'enregistrement ou de notification des effets indésirables suspectés;

d) toute autre condition ou restriction destinée à garantir une utilisation sûre et efficace du médicament;

e) l'existence d'un système de pharmacovigilance adéquat;

f) la réalisation d'études d'efficacité postautorisation lorsque certains aspects de l'efficacité du médicament soulèvent des questions qui ne peuvent recevoir de réponse qu'après la mise sur le marché du médicament. L'obligation d'effectuer de telles études se base sur les actes délégués pris conformément à l'article 22 *ter*, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 bis.

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

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

«Article 22

Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, l'autorisation de mise sur le marché peut être octroyée sous réserve de certaines conditions, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification aux autorités nationales compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre.

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

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

10) Les articles suivants sont insérés:

«Article 22 bis

1. Après avoir délivré l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente peut imposer l'obligation à son titulaire:

a) d'effectuer une étude de sécurité postautorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament autorisé. Lorsque le même souci de sécurité concerne plusieurs médicaments, l'autorité nationale compétente, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, encourage les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés à effectuer une étude de sécurité postautorisation conjointe;

b) d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. L'obligation de réaliser cette étude d'efficacité postautorisation est basée sur les actes délégués pris conformément à l'article 22 *ter*, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 *bis*.

L'imposition de pareille obligation est dûment justifiée, notifiée par écrit, et elle spécifie les objectifs et les délais pour la réalisation et la soumission de l'étude.

2) L'autorité nationale compétente prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation, dans un délai qu'elle détermine, pour autant

que le titulaire en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

3) En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente retire ou confirme l'obligation. Si l'autorité nationale compétente confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée de manière à y faire figurer ladite obligation comme condition de l'autorisation de mise sur le marché et le système de gestion des risques est adapté en conséquence.

Article 22 *ter*

1. Aux fins de déterminer les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être requises conformément aux articles 21 *bis* et 22 *bis* de la présente directive, la Commission peut, par voie d'actes délégués pris conformément à l'article 121 *bis* et sous réserve des conditions définies aux articles 121 *ter* et 121 *quater*, adopter des mesures qui complètent les dispositions des articles 21 *bis* et 22 *bis*.

2. Lorsqu'elle adopte ces actes délégués, la Commission statue conformément aux dispositions de la présente directive.

Article 22 *quater*

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

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

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 nationale compétente toute information nouvelle qui pourrait entraîner la modification des renseignements ou des documents visés à l'article 8, paragraphe 3, aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 11, ou à l'article 32, paragraphe 5, ou à l'annexe I.

En particulier, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique immédiatement à l'autorité nationale compétente toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament concerné. Les informations en question comprennent les résultats tant positifs que négatifs des essais cliniques ou d'autres études pour toutes les indications et populations, qu'elles figurent ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que des données concernant toute utilisation du médicament d'une manière non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations sur le médicament soient mises à jour d'après les connaissances scientifiques actuelles, y compris les conclusions des évaluations et les recommandations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments, institué en vertu de l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004.

4. Afin que le rapport bénéfice/risque puisse être évalué en continu, l'autorité nationale compétente peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de lui transmettre des données démontrant que le rapport bénéfice/risque demeure favorable. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché apporte une réponse complète et rapide à de telles demandes.

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

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

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 nationale compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, dont une exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament concerné, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal conformément au paragraphe 2.»

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

14) L'article 27 est modifié comme suit:

a) les paragraphes 1 et 2 sont remplacés 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 *duodecies* et 107 *octodecies*;

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

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

Pour s'acquitter des tâches qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, dont l'approbation et la surveillance de l'efficacité des systèmes de gestion des risques, le groupe de coordination s'appuie sur les évaluations scientifiques et les recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance visé à l'article 56, paragraphe 1, point a *bis*), du règlement (CE) n° 726/2004.

2. Le groupe de coordination se compose d'un représentant par État membre nommé pour une période de trois ans renouvelable. Les États membres peuvent désigner un suppléant pour une période de trois ans renouvelable. Les membres du groupe de coordination peuvent se faire accompagner par des experts.

Pour s'acquitter de leurs tâches, les membres du groupe de coordination et les experts s'appuient sur les ressources scientifiques et réglementaires dont disposent les autorités nationales compétentes. Chaque autorité nationale compétente contrôle le niveau scientifique des évaluations réalisées et facilite les activités des membres du groupe de coordination et des experts désignés.

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

b) les paragraphes suivants 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 nationales compétentes, dont les organismes consultatifs concernés par l'autorisation de mise sur le marché.

6. À moins que la présente directive n'en dispose autrement, les États membres représentés au sein du groupe de coordination s'efforcent au mieux d'aboutir à une position par consensus sur les mesures à prendre. Si le consensus ne peut être atteint, l'avis de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination prévaut.

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

15) Le titre 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 pour l'Union, les États membres, la Commission, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché saisissent le comité pour que la procédure visée aux articles 32, 33 et 34 soit appliquée avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire.»

b) les alinéas suivants sont insérés après le premier alinéa:

«Lorsque la saisine résulte de l'évaluation des données relatives à la pharmacovigilance d'un médicament autorisé, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance est saisi et l'article 107 *undecies*, paragraphe 2, peut s'appliquer. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet une recommandation conformément à la procédure prévue à l'article 32. La recommandation finale est transmise au comité des médicaments à usage humain ou au groupe de coordination, selon le cas, et la procédure prévue à l'article 107 *duodecies* s'applique.

Toutefois, lorsque des mesures d'urgence sont jugées nécessaires, la procédure prévue aux articles 107 *decies* à 107 *duodecies* s'applique.»

17) L'article 36 est supprimé.

18) L'article 59 est modifié comme suit:

a) le paragraphe 1^{er} est modifié comme suit:

i) le point e) est remplacé par le texte suivant:

«e) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'utilisation normale du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre en pareil cas;»

ii) les alinéas suivants sont ajoutés:

«Dans le cas de médicaments figurant sur la liste visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004, la mention supplémentaire suivante est ajoutée: "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Ladite mention est précédée du symbole noir visé à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 et suivie d'une phrase explicative standard appropriée.

Tous les médicaments sont assortis d'un texte standard invitant expressément les patients à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, pharmacien ou professionnel de la santé ou directement au système national de notification spontanée visé à l'article 107 *bis*, paragraphe 1, et précisant les différents modes de notification possibles (notification par voie électronique, voie postale et/ou autres) conformément à l'article 107 *bis*, paragraphe 1, deuxième alinéa.»

b) le paragraphe suivant est ajouté:

«4. Au 1^{er} janvier 2013, la Commission remet au Parlement européen et au Conseil un rapport d'évaluation dans lequel elle expose les insuffisances constatées dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice et les manières possibles d'y remédier afin de mieux répondre aux besoins des patients et des professionnels de la santé. Si nécessaire, sur la base dudit rapport et après avoir consulté les acteurs intéressés, la Commission présente des propositions visant à améliorer la lisibilité, la présentation et le contenu de ces documents.»

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

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

20) 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 participation aux activités de l'Union dans ce domaine.

Le système de pharmacovigilance sert à recueillir des informations concernant les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients ou pour la santé publique. Ces informations concernent en particulier les effets indésirables survenant chez l'homme, aussi bien en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, que lors d'une utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, de même que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle.

2. Les États membres recourent au système de pharmacovigilance visé au paragraphe 1 pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou de les réduire et, au besoin, pour prendre des mesures d'ordre réglementaire concernant l'autorisation de mise sur le marché. Ils réalisent un examen périodique de leur

système de pharmacovigilance et en communiquent les résultats à la Commission le 21 septembre 2013 au plus tard, et tous les deux ans par la suite.

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

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

Article 102

Les États membres:

- a) prennent toutes les mesures appropriées pour encourager les patients, les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de la santé à signaler les effets indésirables suspectés à l'autorité nationale compétente; pour mener à bien ces tâches, les associations de consommateurs, de patients et de professionnels de la santé peuvent être associées, selon le cas;
- b) facilitent la notification de ces effets par les patients en mettant à leur disposition, en plus des moyens de déclaration en ligne, d'autres modes de déclaration;
- c) prennent toutes mesures utiles pour obtenir des informations exactes et vérifiables pour la réalisation de l'évaluation scientifique des notifications d'effets indésirables suspectés;
- d) veillent à ce que le public reçoive en temps utile les informations importantes relatives aux questions de pharmacovigilance liées à l'utilisation d'un médicament en les publiant sur le portail web et, au besoin, par d'autres moyens d'information accessibles pour le public;
- e) veillent, par des méthodes de recueil d'informations et, au besoin, par le suivi des notifications d'effets indésirables suspectés, à ce que toutes les mesures appropriées soient prises pour identifier clairement tout médicament biologique prescrit, délivré ou vendu sur leur territoire et faisant l'objet d'une notification d'effets indésirables suspectés, en prenant soin d'indiquer le nom du médicament, au sens de l'article 1^{er}, point 20, et le numéro du lot;
- f) prennent les mesures nécessaires pour que tout titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui ne s'acquitte pas des obligations énoncées au présent titre fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.

Aux fins de l'application du premier alinéa, points a) et e), les États membres peuvent imposer des obligations spécifiques aux médecins, aux pharmaciens et aux autres professionnels de la santé.

Article 103

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

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

Article 104

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettent en œuvre un système de pharmacovigilance équivalent au système de pharmacovigilance de l'État membre concerné tel que visé à l'article 101, paragraphe 1, en vue de s'acquitter des tâches de pharmacovigilance qui leur incombent.

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

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché réalisent un audit périodique de leur système de pharmacovigilance. Ils consignent par écrit les principaux résultats de cet audit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance et, en fonction de ces résultats, font le nécessaire pour élaborer et mettre en œuvre un plan d'action adéquat visant à remédier aux problèmes constatés. Une fois les mesures correctives intégralement mises en œuvre, les mentions consignées peuvent être supprimées.

3. Dans le cadre du système de pharmacovigilance, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

- a) a de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable pour la pharmacovigilance;
- b) gère et met à disposition, sur demande, un dossier permanent du système de pharmacovigilance;
- c) met en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament;
- d) surveille les résultats des mesures de réduction des risques qui sont prévues dans le plan de gestion des risques ou qui correspondent à des conditions dont est assortie l'autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 21 *bis*, 22 ou 22 *bis*;
- e) tient à jour le système de gestion des risques et surveille les données de pharmacovigilance afin de repérer des

risques nouveaux, des changements des risques existants ou une modification du rapport bénéfice/risque des médicaments.

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

4. Nonobstant les dispositions du paragraphe 3, les autorités nationales compétentes peuvent exiger la désignation d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance au niveau national rattachée à la personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance.

Article 104 bis

1. Sans préjudice des paragraphes 2, 3 et 4 du présent article et par dérogation aux dispositions de l'article 104, paragraphe 3, point c), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2012 ne sont pas tenus de mettre en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament.

2. L'autorité nationale compétente peut imposer au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché l'obligation de mettre en œuvre un système de gestion des risques conformément à l'article 104, paragraphe 3, point c), si elle a des préoccupations quant aux risques pouvant modifier le rapport bénéfice/risque d'un médicament autorisé. Dans ce contexte, l'autorité nationale compétente exige également du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il lui communique une description détaillée du système de gestion des risques qu'il compte mettre en place pour le médicament concerné.

L'imposition de telles obligations est dûment justifiée, et notifiée par écrit et elle spécifie les délais fixés pour la transmission de la description détaillée du système de gestion des risques.

3. L'autorité nationale compétente prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation, dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

4. En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente retire ou confirme l'obligation. Si l'autorité nationale compétente confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée en conséquence, de manière à y faire figurer les mesures à prendre dans le cadre du système de gestion des risques en tant que conditions de l'autorisation de mise sur le marché, conformément aux dispositions de l'article 21 *bis*, point a).

Article 105

La gestion des fonds destinés à financer les activités liées à la pharmacovigilance, le fonctionnement des réseaux de communication et la surveillance du marché sont placés sous le contrôle permanent des autorités nationales compétentes afin de garantir leur indépendance dans l'exécution de ces activités de pharmacovigilance.

Le premier alinéa ne fait pas obstacle à la perception de redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour l'exécution de ces activités par les autorités nationales compétentes à condition que leur indépendance dans l'exécution de ces activités de pharmacovigilance soit strictement garantie.

*CHAPITRE 2***Transparence et communications***Article 106*

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

- a) les rapports publics d'évaluation, ainsi qu'une synthèse desdits rapports;
- b) les résumés des caractéristiques des produits et les notices;
- c) des synthèses des plans de gestion des risques relatifs à des médicaments autorisés conformément à la présente directive;
- d) la liste des médicaments visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004;
- e) des informations relatives aux différents modes de notification des effets indésirables suspectés des médicaments aux autorités nationales compétentes par les professionnels de la santé et les patients, dont les formulaires structurés mis en ligne visés à l'article 25 du règlement (CE) n° 726/2004.

Article 106 bis

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

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

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

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

Sous la coordination de l'Agence, les États membres s'efforcent de s'accorder sur un message commun relatif à la sécurité du médicament concerné et sur les calendriers à prévoir pour la diffusion des avis de sécurité. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance fournit, à la demande de l'Agence, des conseils concernant ces avis de sécurité.

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

*CHAPITRE 3***Enregistrement, notification et évaluation des informations de pharmacovigilance***Section 1***Enregistrement et notification des effets indésirables suspectés***Article 107*

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

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché veillent à ce que ces notifications soient accessibles en un point unique dans l'Union.

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

2. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ne peuvent refuser de prendre en compte les notifications d'effets indésirables suspectés qui leur sont adressées par voie électronique ou par tout autre moyen approprié par les patients et les professionnels de la santé.

3. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché envoient, par voie électronique, à la base de données et au réseau de traitement de données visés à l'article 24 du règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après dénommés "base de données Eudravigilance") les informations concernant tout effet indésirable grave suspecté qui survient dans l'Union ou un pays tiers, et ce dans les quinze jours suivant la date à laquelle le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché envoient, par voie électronique, à la base de données Eudravigilance les informations concernant tout effet indésirable non grave suspecté qui survient dans l'Union, et ce dans les quatre-vingt-dix jours suivant la date à laquelle le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.

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

4. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché mettent en place des procédures permettant d'obtenir des informations exactes et vérifiables pour la réalisation de l'évaluation scientifique des notifications d'effets indésirables suspectés. Ils recueillent également des informations de suivi concernant ces notifications et envoient les éléments nouveaux à la base de données Eudravigilance.

5. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché collaborent avec l'Agence et les États membres pour détecter les doublons dans les notifications d'effets indésirables suspectés.

Article 107 bis

1. Chaque État membre enregistre tout effet indésirable suspecté survenant sur son territoire et porté à sa connaissance par des professionnels de la santé ou des patients. Au besoin, les États membres associent les patients et les professionnels de la santé au suivi des notifications qui leur sont adressées afin de respecter les dispositions prévues à l'article 102, points c) et e).

Les États membres veillent à ce que ces effets indésirables puissent être notifiés au moyen des portails web nationaux sur les médicaments ou par tout autre moyen.

2. Lorsqu'une notification est transmise par un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, les États membres sur le territoire desquels l'effet indésirable suspecté est survenu peuvent associer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au suivi de la notification.

3. Les États membres collaborent avec l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour détecter les doublons dans les notifications d'effets indésirables suspectés.

4. Dans les quinze jours suivant la réception des notifications d'effets indésirables graves suspectés visées au paragraphe 1, les États membres envoient celles-ci par voie électronique à la base de données Eudravigilance.

Ils envoient par voie électronique à la base de données Eudravigilance les notifications d'effets indésirables non graves suspectés dans les quatre-vingt-dix jours à compter de la réception des notifications au sens du paragraphe 1.

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

5. Les États membres veillent à ce que les notifications d'effets indésirables suspectés dus à une erreur liée à l'utilisation d'un médicament portées à leur connaissance soient envoyées à la base de données Eudravigilance et mises à la disposition des autorités, organismes, organisations et/ou établissements chargés de la sécurité des patients sur leur territoire. Ils veillent en outre à ce que leurs autorités nationales compétentes en matière de médicaments soient informées de tout effet indésirable suspecté qui a été notifié à une autre autorité sur leur territoire. Ces notifications sont correctement répertoriées dans les formulaires visés à l'article 25 du règlement (CE) n° 726/2004.

6. Sauf pour des raisons résultant des activités de pharmacovigilance, les États membres n'imposent individuellement aucune obligation supplémentaire aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché pour la notification des effets indésirables suspectés.

Section 2

Rapports périodiques actualisés de sécurité

Article 107 ter

1. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché soumettent à l'Agence des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant:

- des résumés des informations en rapport avec les bénéfices et les risques du médicament, y compris les résultats de toutes les études tenant compte de leur impact potentiel sur l'autorisation de mise sur le marché;
- une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament;
- toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information que possède le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament.

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

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

2. L'Agence met les rapports visés au paragraphe 1 à la disposition des autorités nationales compétentes, des membres du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, du comité des médicaments à usage humain et du groupe de coordination au moyen du répertoire visé à l'article 25 bis du règlement (CE) n° 726/2004.

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

- a) cette obligation est une condition dont l'autorisation de mise sur le marché est assortie conformément aux articles 21 bis ou 22; ou
- b) à la demande d'une autorité compétente sur la base de préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance ou à défaut de rapports périodiques actualisés de sécurité sur une substance active après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Les rapports d'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité sont communiqués au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, qui estime si un rapport d'évaluation unique pour toutes les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant la même substance active est nécessaire et informe en conséquence le groupe de coordination ou le comité des médicaments à usage humain afin d'appliquer les procédures visées à l'article 107 quater, paragraphe 4, et à l'article 107 sexies.

Article 107 quater

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

Les dates de transmission conformes à ladite fréquence sont calculées à partir de la date de délivrance de l'autorisation.

2. S'agissant des autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2012, et qui ne sont pas assor-

ties d'une condition spécifique concernant la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, leurs titulaires communiquent lesdits rapports selon les dispositions du deuxième alinéa du présent paragraphe jusqu'à ce qu'une autre fréquence ou d'autres dates de transmission soient fixées dans l'autorisation de mise sur le marché ou déterminées en application des paragraphes 4, 5 ou 6.

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

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

3. Le paragraphe 2 s'applique également aux médicaments qui ne sont autorisés que dans un État membre et auxquels le paragraphe 4 ne s'applique pas.

4. Lorsque des médicaments qui font l'objet d'autorisations de mise sur le marché différentes contiennent la même substance active ou la même combinaison de substances actives, la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, définies conformément aux paragraphes 1 et 2, peuvent être modifiées et harmonisées en vue de permettre une évaluation unique dans le cadre d'une procédure de partage des tâches pour le rapport périodique actualisé de sécurité, et de fournir une date de référence pour l'Union à partir de laquelle les dates de soumission sont calculées.

La fréquence harmonisée de soumission des rapports et la date de référence pour l'Union peuvent être fixées, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, par l'un des organismes suivants:

- a) le comité des médicaments à usage humain, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché relatives aux médicaments contenant la substance active concernée a été octroyée selon la procédure centralisée prévue au titre II, chapitre 1, du règlement (CE) n° 726/2004;
- b) le groupe de coordination, dans tous les autres cas que celui visé au point a).

La fréquence harmonisée pour la soumission des rapports déterminée conformément aux alinéas 1 et 2, est rendue publique par l'Agence. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché transmettent en conséquence une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

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

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

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

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

Les demandes, dûment motivées, sont présentées par écrit. Le comité des médicaments à usage humain ou le groupe de coordination, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, approuve ou rejette ces demandes. Toute modification des dates ou de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité est rendue publique par l'Agence. Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché transmettent en conséquence une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

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

Toute modification des dates et de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité

mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché, résultant de l'application des paragraphes 4, 5 et 6, prend effet six mois après la date d'une telle publication.

Article 107 quinquies

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

Article 107 sexies

1. Une évaluation unique des rapports périodiques actualisés de sécurité est effectuée dans le cas de médicaments autorisés dans plusieurs États membres et, en ce qui concerne les cas visés à l'article 107 *quater*, paragraphes 4 à 6, pour tous les médicaments contenant la même substance active ou la même combinaison de substances actives et pour lesquels une date de référence pour l'Union et une fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité ont été fixées.

L'évaluation unique est réalisée:

- a) soit par un État membre désigné par le groupe de coordination lorsque aucune des autorisations de mise sur le marché concernées n'a été délivrée selon la procédure centralisée prévue par le titre II, chapitre 1, du règlement (CE) n° 726/2004; ou
- b) soit par un rapporteur désigné par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché concernées a été délivrée selon la procédure centralisée prévue par le titre II, chapitre 1, du règlement (CE) n° 726/2004.

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

2. L'État membre ou, selon le cas, le rapporteur établit un rapport d'évaluation dans les soixante jours à compter de la réception du rapport périodique actualisé de sécurité et le soumet à l'Agence et aux États membres concernés. L'Agence transmet le rapport au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans les trente jours à compter de la réception du rapport d'évaluation, les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent présenter des observations à l'Agence et au rapporteur ou à l'État membre.

3. Dans les quinze jours qui suivent la réception des observations visées au paragraphe 2, le rapporteur, ou l'État membre, actualise le rapport d'évaluation en tenant compte des observations transmises et le transmet au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Lors de sa réunion suivante, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance adopte le rapport d'évaluation, avec ou sans modifications supplémentaires et émet une recommandation. La recommandation mentionne les positions divergentes, avec les motifs qui les sous-tendent. L'Agence intègre le rapport d'évaluation adopté et la recommandation dans le répertoire créé conformément à l'article 25 bis du règlement (CE) n° 726/2004 et les transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 107 septies

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

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

Article 107 octies

1. Dans le cas d'une évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité recommandant des mesures portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché conformément à l'article 107 sexies, paragraphe 1, dont aucune n'a été délivrée en application de la procédure centralisée prévue par le chapitre I du titre II du règlement (CE) n° 726/2004, le groupe de coordination procède à l'examen du rapport du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et parvient à une position tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché en question et fixant un calendrier pour la mise en œuvre de la position convenue.

2. Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination, parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président prend acte de cet accord et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour maintenir, modifier, suspendre ou retirer les autorisations de mise sur le marché concernées, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour leur mise en œuvre.

En cas de modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un résumé actualisé des caractéristiques du produit ainsi que la notice suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre.

Si un accord ne peut être atteint par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34.

Lorsque l'accord conclu par les États membres représentés au sein du groupe de coordination ou la position de la majorité des États membres diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le groupe de coordination joint, en annexe à l'accord ou à la position de la majorité, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

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

Lorsque l'avis du comité des médicaments à usage humain diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain joint, en annexe à son avis, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

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

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

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

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

Section 3

Détection des signaux

Article 107 nonies

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

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

2. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance effectue l'analyse initiale et définit les priorités concernant les signaux de risques nouveaux, de changements des risques existants ou de modifications du rapport bénéfice/risque. Si le comité estime que des mesures de suivi sont nécessaires, l'évaluation de ces signaux et l'approbation de toute mesure ultérieure relative à l'autorisation de mise sur le marché sont effectuées selon un calendrier adapté à l'étendue et à la gravité du problème.

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

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

Section 4

Procédure d'urgence de l'Union

Article 107 decies

1. Un État membre ou la Commission, selon le cas, initie la procédure prévue à la présente section en infor-

mant les autres États membres, l'Agence et la Commission lorsqu'une mesure d'urgence est jugée nécessaire à la suite de l'évaluation des données résultant des activités de pharmacovigilance, dans l'une des situations suivantes où l'État membre ou la Commission:

- a) envisage de suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché;
- b) envisage d'interdire la délivrance d'un médicament;
- c) envisage de refuser le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché;
- d) est informé(e) par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'en raison d'inquiétudes concernant la sécurité d'un médicament, ledit titulaire a interrompu la mise sur le marché du médicament ou a pris des mesures pour faire retirer l'autorisation de mise sur le marché, ou qu'il envisage de le faire;
- e) estime nécessaire de signaler une nouvelle contre-indication, de réduire le dosage recommandé ou de restreindre les indications.

L'Agence vérifie si le problème de sécurité porte sur des médicaments autres que celui qui fait l'objet de l'information ou s'il est commun à tous les médicaments appartenant à la même gamme de médicaments ou à la même classe thérapeutique.

Si le médicament concerné est autorisé dans plusieurs États membres, l'Agence informe sans retard l'initiateur de la procédure des résultats de cette vérification et les procédures visées aux articles 107 *undecies* et 107 *duodecies* s'appliquent. Sinon, le problème de sécurité est traité par l'État membre concerné. L'Agence ou l'État membre, selon le cas, informe les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché que la procédure a été engagée.

2. Sans préjudice des dispositions du paragraphe 1 du présent article, des articles 107 *undecies* et 107 *duodecies*, lorsqu'une action d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique, un État membre peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché et interdire l'utilisation du médicament concerné sur son territoire jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise. Il informe la Commission, l'Agence et les autres États membres, au plus tard le jour ouvrable suivant, des raisons d'une telle mesure.

3. À tout moment de la procédure prévue aux articles 107 *undecies* et 107 *duodecies*, la Commission peut demander aux États membres où le médicament est autorisé de prendre immédiatement des mesures provisoires.

Si l'objet de la procédure, déterminé conformément au paragraphe 1, comprend des médicaments autorisés en application du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission peut, à tout moment de la procédure engagée au titre de la présente section, prendre des mesures temporaires immédiates concernant les autorisations de mise sur le marché en question.

4. Les informations visées au présent article peuvent concerner des médicaments individuels, une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique.

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

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

5. Parallèlement à la communication des informations visées 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 avoir été informée conformément à l'article 107 *decies*, paragraphe 1, l'Agence publie, par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments, un avis annonçant l'initiation de la procédure. Parallèlement, les États membres peuvent publier cette information, par l'intermédiaire de leurs portails web nationaux sur les médicaments.

L'avis précise la situation soumise à l'Agence conformément à l'article 107 *decies*, les médicaments et, le cas échéant, les substances actives en cause. Il contient des informations concernant le droit qu'ont les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché, les professionnels de la santé et le public de communiquer à l'Agence toute information en rapport avec la procédure et précise la marche à suivre à cet effet.

2. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance procède à l'examen de la situation dont l'Agence a été saisie conformément à l'article 107 *decies*. Le rapporteur travaille en étroite collaboration avec le rapporteur nommé par le comité des médicaments à usage humain et l'État membre de référence pour les médicaments concernés.

Aux fins de cette évaluation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut soumettre des commentaires par écrit.

Si l'urgence de la situation le permet, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut organiser des auditions publiques s'il l'estime approprié et dûment justifié, eu égard, en particulier, à l'ampleur et à la gravité du problème de sécurité. Les auditions sont organisées selon les modalités définies par l'Agence et sont annoncées par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments. L'avis précise les modalités de participation.

Au cours de l'audition publique, il est dûment tenu compte de l'effet thérapeutique du médicament.

L'Agence, après avoir consulté les parties concernées, établit les règles des procédures relatives à l'organisation et à la conduite des auditions publiques, conformément à l'article 78 du règlement (CE) n° 726/2004.

Lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ou toute autre personne souhaitant communiquer des informations détient des renseignements confidentiels en rapport avec l'objet de la procédure, il peut demander l'autorisation de faire part de ces renseignements au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance lors d'une audition non publique.

3. Dans un délai de soixante jours à compter de la communication des informations, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet une recommandation motivée, tenant dûment compte de l'effet thérapeutique du médicament. Cette recommandation mentionne les positions divergentes, avec leurs motifs. En cas d'urgence, et sur proposition de son président, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut décider d'un délai plus court. La recommandation préconise l'une des conclusions suivantes, ou toute combinaison de celles-ci:

- a) aucune autre action ou évaluation n'est requise au niveau de l'Union;
- b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait procéder à une nouvelle évaluation des données et assurer le suivi des résultats de cette évaluation;
- c) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait, en qualité de promoteur, faire réaliser une étude de sécurité postautorisation et assurer l'évaluation du suivi des résultats de cette étude;
- d) les États membres ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait prendre des mesures visant à réduire les risques au minimum;

- e) l'autorisation de mise sur le marché concernée devrait être suspendue ou retirée, ou ne devrait pas être renouvelée;
- f) l'autorisation de mise sur le marché devrait être modifiée.

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

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

Article 107 duodecies

1. Si l'objet de la procédure, déterminé conformément à l'article 107 *decies*, paragraphe 4, ne comporte aucune autorisation de mise sur le marché délivrée selon la procédure centralisée visée au chapitre 1 du titre II du règlement (CE) n° 726/2004, le groupe de coordination procède à l'examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et parvient à une position tendant au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché en question et fixant le calendrier pour la mise en œuvre de la position convenue. Lorsqu'il est nécessaire d'adopter une position en urgence, le groupe de coordination peut, sur proposition de son président, décider d'un délai plus court.

2. Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination, parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président prend acte de cet accord et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour maintenir, modifier, suspendre ou refuser le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour la mise en œuvre de ces mesures.

Au cas où il aurait été convenu d'une modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un résumé actualisé des caractéristiques du produit ainsi que la notice, suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre.

Si un accord ne peut être atteint par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission,

pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34. Toutefois, par dérogation à l'article 34, paragraphe 1, la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2, s'applique.

Lorsque l'accord conclu par les États membres représentés au sein du groupe de coordination ou la position de la majorité des États membres représentés diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le groupe de coordination joint, en annexe à l'accord ou à la position de la majorité, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

3. Si l'objet de la procédure, déterminé conformément à l'article 107 *decies*, paragraphe 4, comporte au moins une autorisation de mise sur le marché délivrée selon la procédure centralisée visée au chapitre 1 du titre II du règlement (CE) n° 726/2004, le comité des médicaments à usage humain procède à l'examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement des autorisations de mise sur le marché en question. Lorsqu'il est nécessaire d'adopter une position en urgence, le comité des médicaments à usage humain peut, sur proposition de son président, décider d'un délai plus court.

Si l'avis du comité des médicaments à usage humain diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain joint, en annexe à son avis, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

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

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

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

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

Section 5

Publication des évaluations

Article 107 terdecies

L'Agence diffuse les conclusions finales de l'évaluation, les recommandations, les avis et les décisions au sens des articles 107 ter à 107 duodecies par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments.

CHAPITRE 4

Surveillance des études de sécurité postautorisation

Article 107 quaterdecies

1. Le présent chapitre s'applique aux études de sécurité postautorisation non interventionnelles qui sont initiées, gérées ou financées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit à titre volontaire, soit pour respecter les obligations qui lui sont imposées en vertu des articles 21 bis ou 22 bis, et qui donnent lieu à la collecte d'informations de sécurité auprès de patients ou de professionnels de la santé.

2. Le présent chapitre est sans préjudice des obligations nationales et communautaires visant à garantir le bien-être et les droits des participants à des études de sécurité postautorisation non interventionnelles.

3. Les études ne sont pas effectuées lorsque leur réalisation même promeut l'utilisation d'un médicament.

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

5. L'autorité nationale compétente peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de soumettre le protocole et les rapports sur l'état d'avancement aux autorités compétentes des États membres dans lesquels l'étude est menée.

6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le rapport final aux autorités compétentes des États membres dans lesquels l'étude a été réalisée dans un délai de douze mois à compter de la fin de la collecte des données.

7. Pendant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché supervise les données produites et examine leur incidence sur le rapport bénéfice/risque du médicament concerné.

Toute information nouvelle susceptible d'influencer l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament est communiquée aux autorités compétentes de l'État membre dans lequel le médicament a été autorisé, conformément à l'article 23.

L'obligation prévue au deuxième alinéa est sans préjudice des informations relatives aux résultats des études que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché rend disponibles par l'intermédiaire des rapports périodiques actualisés de sécurité, tel que le prévoit l'article 107 ter.

8. Les articles 107 quindecies à 107 octodecies s'appliquent exclusivement aux études visées au paragraphe 1, qui sont réalisées pour respecter une obligation imposée en vertu des articles 21 bis ou 22 bis.

Article 107 quindecies

1. Avant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet un projet de protocole au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, sauf si l'étude doit être effectuée dans un seul État membre, qui demande, conformément à l'article 22 bis, que l'étude soit réalisée. Concernant ces études, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet un projet de protocole à l'autorité nationale compétente de l'État membre dans lequel l'étude est réalisée.

2. Dans les soixante jours à compter de la soumission du projet de protocole, l'autorité nationale compétente ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, émet:

- a) une lettre approuvant le projet de protocole;
- b) une lettre de contestation motivée de manière circonstanciée, si l'autorité nationale compétente ou le comité estime:
 - i) que la conduite de l'étude promeut l'usage d'un médicament,
 - ii) que la manière dont l'étude est conçue ne respecte pas les objectifs qu'elle poursuit;
- c) une lettre indiquant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché que l'étude constitue un essai clinique relevant de la directive 2001/20/CE.

3. L'étude ne peut être entreprise qu'après l'approbation écrite de l'autorité nationale compétente ou du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas.

Si une lettre d'approbation au sens du paragraphe 2, point a), a été émise, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet le protocole aux autorités compétentes des États membres dans lesquels il est prévu de réaliser l'étude et il peut ensuite commencer l'étude conformément au protocole approuvé.

Article 107 sexdecies

Une fois l'étude commencée, toute modification substantielle du protocole est soumise, avant sa mise en œuvre, à l'autorité nationale compétente ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas. L'autorité nationale compétente ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, évalue les modifications et informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de son approbation ou de son objection. Le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe les États membres dans lesquels l'étude est réalisée.

Article 107 septdecies

1. Une fois l'étude terminée, un rapport final est soumis à l'autorité nationale compétente ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans un délai de douze mois à compter de la fin de la collecte des données, sauf si une dérogation écrite a été octroyée par l'autorité nationale compétente ou, selon le cas, par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

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

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

Article 107 octodecies

1. En fonction des résultats de l'étude, et après consultation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut formuler des recommandations motivées concernant l'autorisation de mise sur le marché. Ces recommandations mentionnent les positions divergentes, avec leurs motifs.

2. Lorsque des recommandations tendant à modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché sont formulées concernant un médicament autorisé par les États membres en vertu de la présente directive, les États membres représentés au sein du groupe de coordination s'accordent sur une position à ce sujet en tenant compte

de la recommandation visée au paragraphe 1 et en fixant des délais pour l'application de la position convenue.

Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination, parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président prend acte de cet accord et le communique au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour leur mise en œuvre.

Au cas où il aurait été convenu d'une modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un résumé actualisé des caractéristiques du produit ainsi que la notice, suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre.

L'accord est rendu public sur le portail web européen sur les médicaments, institué conformément à l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004.

Si un accord ne peut être conclu par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34.

Lorsque l'accord conclu par les États membres représentés au sein du groupe de coordination ou la position de la majorité des États membres diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le groupe de coordination joint, en annexe à l'accord ou à la position de la majorité, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

CHAPITRE 5

Exécution, délégation et lignes directrices

Article 108

Afin d'harmoniser l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par la présente directive, la Commission adopte des mesures d'exécution pour les activités de pharmacovigilance prévues à l'article 8, paragraphe 3, et aux articles 101, 104, 104 bis, 107, 107 bis, 107 ter, 107 nonies, 107 quindécies et 107 septdecies, couvrant les domaines suivants:

- a) le contenu du dossier permanent du système de pharmacovigilance et sa gestion par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- b) les exigences minimales du système de qualité pour l'exécution des activités de pharmacovigilance par les autorités nationales compétentes et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

- c) l'utilisation d'une terminologie, de formats et de normes reconnus sur le plan international pour l'exécution des activités de pharmacovigilance;
- d) les exigences minimales pour la surveillance des informations dans la base Eudravigilance dans le but de déceler tout risque nouveau ou modifié;
- e) le format et le contenu de la transmission par voie électronique des effets indésirables suspectés par les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- f) le format et le contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité à transmettre par voie électronique et des plans de gestion des risques;
- g) le format des protocoles, résumés et rapports finals pour les études de sécurité postautorisation.

Ces mesures tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés en matière de pharmacovigilance et, au besoin, font l'objet de révisions en vue de les adapter à l'évolution de la science et de la technique. Elles sont arrêtées conformément à la procédure réglementaire visée à l'article 121, paragraphe 2.

Article 108 bis

Pour faciliter l'exécution d'activités de pharmacovigilance dans l'Union, l'Agence, en coopération avec les autorités compétentes et d'autres parties intéressées, élabore:

- a) des lignes directrices en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance, destinées aux autorités compétentes et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché;
- b) des lignes directrices scientifiques sur les études d'efficacité postautorisation.

Article 108 ter

La Commission publie un rapport concernant l'exécution des activités de pharmacovigilance par les États membres le 21 juillet 2015 au plus tard, et tous les trois ans par la suite.»

21) 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:

«L'autorité compétente de l'État membre concerné, en coopération avec l'Agence, veille au respect des prescriptions légales applicables aux médicaments en

effectuant des inspections, si nécessaire inopinées, ainsi que, s'il y a lieu, en demandant à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou à un laboratoire désigné à cet effet d'effectuer des analyses sur des échantillons. Cette coopération consiste en un partage d'informations avec l'Agence à la fois sur les inspections prévues et sur les inspections réalisées. Les États membres et l'Agence coopèrent en ce qui concerne la coordination des inspections dans les pays tiers.»

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 du système de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de toute entreprise chargée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser les activités décrites au titre IX.»

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 l'entité inspectée, des principes et des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication et de bonnes pratiques de distribution visés aux articles 47 et 84, ou sur le respect, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des exigences énoncées au titre IX.

L'autorité compétente ayant procédé à l'inspection communique la teneur de ces rapports à l'entité inspectée.

Avant d'adopter le rapport, l'autorité compétente donne à l'entité inspectée en cause la possibilité de présenter des observations.»

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

«7. Si l'inspection visée au paragraphe 1, points a), b) et c), ou l'inspection d'un distributeur de médicaments ou de substances actives, ou l'inspection d'un fabricant d'excipients utilisés comme matière première, aboutit à la conclusion que l'entité inspectée ne respecte pas les prescriptions légales et/ou les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication ou de bonne distribution prévus par la législation de l'Union, cette information est consignée dans la base de données de l'Union visée au paragraphe 6.»

d) le paragraphe suivant est ajouté:

«8. Si l'inspection visée au paragraphe 1, point d), conclut que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne respecte pas le système de pharmacovigilance tel que décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance et les dispositions du titre IX, l'autorité compétente de l'État membre concerné signale ces défaillances au titulaire en question en lui donnant la possibilité de présenter des observations.

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

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

22) L'article 116 est remplacé par le texte suivant:

«Article 116

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

L'autorisation de mise sur le marché peut également être suspendue, retirée ou modifiée lorsque les renseignements à l'appui de la demande prévus aux articles 8, 10 ou 11 sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 23, lorsque les conditions visées aux articles 21 bis, 22 ou 22 bis n'ont pas été remplies ou lorsque les contrôles prévus à l'article 112 n'ont pas été effectués.»

23) 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 suivant est ajouté:

«3. L'autorité compétente peut, pour un médicament dont la délivrance a été interdite ou qui a été retiré du marché conformément aux paragraphes 1 et 2, dans des circonstances exceptionnelles et pour une période transitoire, autoriser la délivrance du médicament à des patients qui sont déjà traités avec ce médicament.»

24) Les articles suivants sont insérés:

«Article 121 bis

1. Le pouvoir d'adopter les actes délégués visés à l'article 22 *ter* est conféré à la Commission pour une période de cinq ans à compter du 20 janvier 2011. La Commission rédige un rapport relatif aux pouvoirs délégués au plus tard six mois avant la fin de la période de cinq ans. La délégation de pouvoir est automatiquement prorogée pour des périodes d'une durée identique, sauf si le Parlement européen ou le Conseil la révoque conformément à l'article 121 *ter*.

2. Dès qu'elle adopte un acte délégué, la Commission le notifie simultanément au Parlement européen et au Conseil.

3. Le pouvoir d'adopter des actes délégués conféré à la Commission est soumis aux dispositions prévues aux articles 121 *ter* et 121 *quater*.

Article 121 *ter*

1. La délégation de pouvoir visée à l'article 22 *ter* peut être révoquée à tout moment par le Parlement européen ou le Conseil.

2. L'institution qui a entamé une procédure interne afin de décider si elle entend révoquer la délégation de pouvoir s'efforce d'informer l'autre institution et la Commission dans un délai raisonnable avant de prendre une décision finale, en indiquant les pouvoirs délégués qui pourraient faire l'objet d'une révocation ainsi que les motifs éventuels de celle-ci.

3. La décision de révocation met un terme à la délégation des pouvoirs spécifiés dans ladite décision. Elle prend effet immédiatement, ou à une date ultérieure qu'elle précise. Elle n'affecte pas la validité des actes délégués déjà en vigueur. Elle est publiée au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 121 *quater*

1. Le Parlement européen ou le Conseil peuvent formuler des objections à l'égard de l'acte délégué dans un délai de deux mois à compter de la date de notification.

À l'initiative du Parlement européen ou du Conseil, ce délai est prolongé de deux mois.

2. Si, à l'expiration du délai visé au paragraphe 1, ni le Parlement européen ni le Conseil n'a formulé d'objections à l'égard de l'acte délégué, celui-ci est publié au *Journal officiel de l'Union européenne* et entre en vigueur à la date qu'il indique.

L'acte délégué peut être publié au *Journal officiel de l'Union européenne* et entrer en vigueur avant l'expiration de ce délai si le Parlement européen et le Conseil ont tous les deux informé la Commission de leur intention de ne pas formuler d'objections.

3. Si le Parlement européen ou le Conseil formule des objections à l'égard de l'acte délégué dans le délai visé au paragraphe 1, ce dernier n'entre pas en vigueur. L'institution qui soulève des objections à l'égard de l'acte délégué en expose les motifs.»

25) L'article 122, paragraphe 2, est remplacé par le texte suivant:

«2. Sur demande motivée, les États membres envoient les rapports visés à l'article 111, paragraphe 3, aux autorités compétentes d'un autre État membre ou à l'Agence par voie électronique.»

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

«4. L'Agence publie chaque année une liste des médicaments pour lesquels les autorisations de mise sur le marché ont été refusées, retirées ou suspendues, dont la délivrance a été interdite ou qui ont été retirés du marché.»

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 aux titres V, VI, VIII, IX et XI. Les États membres peuvent décider que l'article 63, paragraphes 1 et 2, ne s'applique pas aux médicaments autorisés dans les termes du premier paragraphe.

3. Avant d'accorder une autorisation de mise sur le marché, un État membre:

- a) notifie au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans l'État membre dans lequel le médicament concerné est autorisé, la proposition d'accorder une autorisation de mise sur le marché en application du présent article pour le médicament en question;
- b) peut demander à l'autorité compétente de l'État membre concerné de fournir des copies du rapport d'évaluation

visé à l'article 21, paragraphe 4, et de l'autorisation de mise sur le marché valable pour le médicament concerné. Si la demande lui en est faite, l'autorité compétente de cet État membre fournit, dans les trente jours à compter de la réception de la demande, une copie du rapport d'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné.»

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 pour les médicaments à usage humain mentionne, dans son avis, les conditions ou restrictions recommandées conformément à l'article 9, paragraphe 4, points c), *c bis*), *c ter*) ou *c quater*), dudit règlement, la Commission peut adopter, en application des articles 33 et 34 de la présente directive, une décision adressée aux États membres portant sur la mise en œuvre de ces conditions ou restrictions.»

Article 2

Dispositions transitoires

1. 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, de gérer et de mettre à disposition sur demande un dossier permanent du système de pharmacovigilance pour un ou plusieurs médicaments, les États membres veillent à ce que cette obligation s'applique aux autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2011:

- a) à compter de la date à laquelle ces autorisations de mise sur le marché ont été renouvelées; ou
- b) à compter de l'expiration d'un délai de trois ans commençant le 21 juillet 2011,

la date retenue étant celle du premier de ces événements.

2. Les États membres veillent à ce que la procédure prévue aux articles 107 *quaterdecies* à 107 *octodecies* de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la présente directive, s'applique uniquement aux études ayant commencé après le 21 juillet 2011.

3. En ce qui concerne l'obligation faite aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché d'envoyer, par voie électronique, les informations sur les effets indésirables suspectés à la base de données Eudravigilance, conformément à l'article 107, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE telle que modifiée par la présente directive, les États membres sont tenus de s'assurer que cette obligation s'applique à partir du sixième mois après que les fonctionnalités de la base de données ont été établies et qu'elles ont fait l'objet d'une annonce par l'Agence.

4. Jusqu'à ce que l'Agence soit en mesure d'assurer les fonctionnalités de la base de données Eudravigilance, conformément à l'article 24 du règlement (CE) n° 726/2004 tel que modifié par le règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché signalent, dans les quinze jours à compter de celui où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement, tout effet indésirable grave suspecté qui survient dans l'Union à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel s'est produit l'incident, et signalent tout effet indésirable grave suspecté qui survient sur le territoire d'un pays tiers, à l'Agence et, si la demande leur en est faite, aux autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament est autorisé.

5. Jusqu'à ce que l'Agence soit en mesure d'assurer les fonctionnalités de la base de données Eudravigilance, conformément à l'article 24 du règlement (CE) n° 726/2004 tel que modifié par le règlement (UE) n° 1235/2010, l'autorité compétente d'un État membre peut demander aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de l'informer de tout effet indésirable non grave suspecté qui survient sur le territoire de cet État membre, dans les quatre-vingt-dix jours à compter de celui où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.

6. Au cours de cette période, les États membres veillent à ce que les déclarations mentionnées au paragraphe 4 concernant des événements survenus sur leur territoire soient rapidement mis à la disposition de la base de données Eudravigilance, et en tout état de cause dans les quinze jours à compter de la notification d'un effet indésirable grave suspecté.

7. En ce qui concerne l'obligation faite aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de soumettre des rapports périodiques actualisés de sécurité à l'Agence, conformément à l'article 107 *ter*, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE telle que modifiée par la présente directive, les autorités nationales compétentes veillent à ce que cette obligation s'applique à partir du douzième mois après que les fonctionnalités du répertoire aient été établies et qu'elles aient fait l'objet d'une annonce par l'Agence.

Jusqu'à ce que l'Agence soit en mesure d'assurer les fonctionnalités convenues pour le répertoire des rapports périodiques actualisés de sécurité, les titulaires d'une autorisation de mise

sur le marché soumettent les rapports périodiques de sécurité à tous les États membres dans lesquels le médicament a été autorisé.

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 21 juillet 2012. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions.

Ils appliquent ces dispositions à compter du 21 juillet 2012.

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 régi 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 Strasbourg, le 15 décembre 2010.

Par le Parlement européen

Le président

J. BUZEK

Par le Conseil

Le président

O. CHASTEL

⁽¹⁾ Voir page 1 du présent Journal officiel.