

RÈGLEMENT (CEE) N° 2309/93

Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments

(JO L n° 214 du 24. 8. 1993, p. 1)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 235,
vu la proposition de la Commission (1),

vu l'avis du Parlement européen (2),

vu l'avis du Comité économique et social (3),

considérant que la directive 87/22/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986, portant rapprochement des mesures nationales relatives à la mise sur le marché des médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie (4), a aménagé un mécanisme communautaire de concertation, préalable à toute décision nationale relative à un médicament de haute technologie, en vue de parvenir à des décisions uniformes pour toute la Communauté ; qu'il convient de poursuivre dans cette voie, notamment en vue d'assurer le bon fonctionnement du marché intérieur dans le secteur pharmaceutique ;

considérant que l'expérience acquise depuis l'adoption de la directive 87/22/CEE a montré qu'il est nécessaire d'instituer une procédure communautaire centralisée d'autorisation pour les médicaments de haute technologie et en particulier pour ceux issus de la biotechnologie ; que cette procédure devrait être également accessible aux personnes responsables de la mise sur le marché de médicaments contenant de nouvelles substances actives, destinés à être administrés à l'homme ou aux animaux producteurs d'aliments ;

(1) JO n° C 330 du 31. 12. 1990, p. 1 et JO n° C 310 du 30. 11. 1991, p. 7.

(2) JO n° C 183 du 15. 7. 1991 p. 145.

(3) JO n° C 269 du 14. 10. 1991, p. 84.

(4) JO n° L 15 du 17. 1. 1987, p. 38.

considérant que, dans l'intérêt de la santé publique, il est nécessaire que les décisions d'autorisation de tels médicaments soient prises sur la base des critères scientifiques objectifs de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament concerné, à l'exclusion de toute considération économique ou autre ; que les États membres devraient toutefois, à titre exceptionnel, être en mesure d'interdire l'utilisation sur leur territoire de médicaments à usage humain qui portent atteinte à des principes, définis objectivement, d'ordre public ou de moralité publique ; qu'en outre, un médicament vétérinaire ne peut être autorisé par la Communauté si son utilisation contrevient aux règles juridiques établies par la Communauté dans le cadre de la politique agricole commune ;

considérant, en ce qui concerne les médicaments à usage humain, que les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité ont été largement harmonisés par la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments (1) et par la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments (2), et par la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments (3) ;

considérant qu'en ce qui concerne les médicaments vétérinaires, les mêmes résultats ont été obtenus par la directive 81/851/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires (4) et par la directive 81/852/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires (5) ;

considérant que les mêmes critères doivent être appliqués aux médicaments autorisés par la Communauté ;

considérant que ce n'est qu'après une évaluation scientifique unique du plus haut niveau possible de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments de haute technologie, à effectuer par l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments, qu'une autorisation de mise sur le marché devrait être octroyée par la Communauté, au moyen d'une procédure rapide assurant une coopération étroite entre la Commission et les États membres ;

(1) JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/5. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE. (JO n° L 214 du 24. 8. 1993, p. 22).

(2) JO n° L 147 du 9. 6. 1976, p. 13. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE. (JO n° L 214 du 24. 8. 1993, p. 22).

(3) JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE. (JO n° L 214 du 24. 8. 1993, p. 22).

(4) JO n° L 317 du 6. 11. 1981, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/40/CEE. (JO n° L 214 du 24. 8. 1993).

(5) JO n° L 317 du 6. 11. 1981, p. 16. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/40/CEE. (JO n° L 214 du 24. 8. 1993).

considérant que la directive 93/39/CEE du Conseil, du 14 juin 1993 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments (1), a prévu qu'en cas de désaccord entre États membres à propos de la qualité, de la sécurité ou de l'efficacité d'un médicament soumis à la procédure communautaire d'autorisation décentralisée, le problème doit être résolu par une décision communautaire contraignante fondée sur une évaluation scientifique des questions en cause, conduite dans le cadre d'une agence européenne pour l'évaluation des médicaments ; que des dispositions semblables sont prévues, en ce qui concerne les médicaments vétérinaires, par la directive 93/40/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, modifiant les directives 81/851/CEE et 81/852/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires (2) ;

considérant que la Communauté doit disposer des moyens de procéder à une évaluation scientifique des médicaments qui sont présentés selon les procédures communautaires d'autorisation centralisées ; qu'en outre, en vue d'assurer l'harmonisation effective des décisions administratives prises par les États membres à l'égard des médicaments qui sont présentés selon les procédures d'autorisation décentralisées, il est nécessaire de pourvoir la Communauté des moyens nécessaires pour résoudre les désaccords entre États membres quant à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments ;

considérant qu'il est donc nécessaire d'instituer une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (ci-après dénommée « agence ») ;

considérant que la tâche principale de l'agence devrait être de fournir un avis scientifique du meilleur niveau possible aux institutions de la Communauté ainsi qu'aux États membres, pour exercer les pouvoirs que leur confère la législation communautaire dans le secteur des médicaments, en matière d'autorisation et de surveillance des médicaments ;

considérant qu'il est nécessaire d'assurer une étroite coopération entre l'agence et les scientifiques qui opèrent dans les États membres ;

considérant, dès lors, que la responsabilité exclusive de la préparation des avis de l'agence sur toutes questions relatives aux médicaments à usage humain doit être confiée au comité des médicaments institué par la deuxième directive 75/319/CEE ; qu'en ce qui concerne les médicaments vétérinaires, cette responsabilité doit être confiée au comité des médicaments vétérinaires institué par la directive 81/851/CEE ;

considérant que la création de l'agence permet de renforcer le rôle scientifique et l'indépendance de ces deux comités, en particulier par l'instauration d'un secrétariat technique et administratif permanent ;

considérant qu'il est également nécessaire de prendre des mesures pour la surveillance des médicaments autorisés par la Communauté, et en particulier pour la surveillance intensive des effets indésirables de ces médicaments dans le cadre d'activités communautaires de pharmacovigilance, de façon à assurer le retrait rapide du marché de tout médicament présentant un niveau de risque inacceptable dans des conditions normales d'emploi ;

(1) JO n° L 214 du 24. 8. 1993, p. 22.

(2) JO n° L 214 du 24. 8. 1993, p 31.

considérant qu'il convient également de confier à la Commission, en étroite collaboration avec l'agence, et après consultation des États membres, la tâche de coordonner l'exécution des différentes responsabilités de surveillance qu'exercent les États membres et, en particulier, la fourniture d'informations sur les médicaments, le contrôle du respect des bonnes pratiques de fabrication, des bonnes pratiques de laboratoire et des bonnes pratiques cliniques ;

considérant qu'il devrait également incomber à l'agence de coordonner les activités des États membres en matière de surveillance des effets indésirables des médicaments (pharmacovigilance) ;

considérant qu'il est nécessaire de prévoir une mise en vigueur ordonnée des procédures communautaires d'autorisation des médicaments, à côté des procédures nationales des États membres qui ont déjà fait l'objet d'une large harmonisation par les directives 65/65/CEE, 75/319/CEE et 81/851/CEE ; qu'il paraît de ce fait approprié de limiter, dans un premier temps, l'obligation d'utiliser la nouvelle procédure communautaire à certains médicaments ; que le champs d'application des procédures communautaires devrait être réexaminé sur la base de l'expérience acquise au plus tard six ans après l'entrée en vigueur du présent règlement ;

considérant que des risques pour l'environnement peuvent résulter des médicaments contenant ou consistant en des organismes génétiquement modifiés ; qu'il est donc nécessaire de prévoir pour ces produits une évaluation du risque pour l'environnement similaire à celle qui est prévue par la directive 90/220/CEE du Conseil, du 23 avril 1990, relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement ⁽¹⁾, parallèlement à l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit concerné dans le cadre d'une procédure communautaire unique ;

considérant que le traité ne prévoit pas, pour l'adoption d'un système uniforme au niveau communautaire, tel que prévu par le présent règlement, d'autres pouvoirs d'action que ceux de l'article 235,

A ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT :

TITRE PREMIER

Définition et champ d'application

Article premier

Le présent règlement a pour objet l'établissement de procédures communautaires, pour l'autorisation et pour la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et l'institution d'une agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

⁽¹⁾ JO n° L 117 du 8. 5. 1990, p. 15.

Les dispositions du présent règlement n'affectent pas les compétences des autorités des États membres, ni en matière de fixation des prix des médicaments, ni en ce qui concerne leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie des autorités des États membres ni en ce qui concerne leur inclusion dans le champ d'application des régimes de sécurité sociale sur la base de conditions sanitaires, économiques et sociales. Les États membres peuvent en particulier choisir, parmi les éléments figurant sur l'autorisation de mise sur le marché, les indications thérapeutiques et les tailles des emballages qui seront couvertes par leurs organismes de sécurité sociale.

Article 2

Les définitions figurant à l'article 1er de la directive 65/65/CEE et celles figurant à l'article 1er paragraphe 2 de la directive 81/851/CEE s'appliquent aux fins du présent règlement.

La personne responsable de la mise sur le marché des médicaments visés par le présent règlement doit être établie dans la Communauté.

Article 3

1. Aucun médicament visé à la partie A de l'annexe ne peut être mis sur le marché dans la Communauté sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par la Communauté conformément aux dispositions du présent règlement.
2. La personne responsable de la mise sur le marché d'un médicament visé à la partie B de l'annexe peut demander qu'une autorisation de mise sur le marché du médicament soit délivrée par la Communauté conformément aux dispositions du présent règlement.
3. Avant l'entrée en vigueur du présent règlement, et après consultation du comité des médicaments, les parties A et B de l'annexe en ce qui concerne les médicaments à usage humain sont réexaminées à la lumière du progrès technique et scientifique en vue d'y apporter toutes modifications nécessaires qui sont adoptées selon la procédure de l'article 72.
4. Avant l'entrée en vigueur du présent règlement, et après consultation du comité des médicaments vétérinaires, les parties A et B de l'annexe en ce qui concerne les médicaments vétérinaires sont réexaminées à la lumière du progrès technique et scientifique en vue d'y apporter toutes modifications nécessaires qui sont adoptées selon la procédure de l'article 72.
5. Les procédures mentionnées aux paragraphes 3 et 4 restent applicables après l'entrée en vigueur du présent règlement.

Article 4

1. Pour obtenir l'autorisation visée à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché du médicament soumet une demande à l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments, ci-après dénommée « agence », instituée au titre IV.
2. La Communauté délivre et supervise les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain conformément au titre II.
3. La Communauté délivre et supervise les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires conformément au titre III.

TITRE II

Autorisation et surveillance des médicaments à usage humain

CHAPITRE PREMIER

Soumission et examen des demandes – Autorisations – Renouvellement de l'autorisation

Article 5

Le comité des médicaments institué par l'article 8 de la directive 75/319/CEE, ci-après dénommé « comité » dans le présent titre, est chargé de formuler l'avis de l'agence sur toute question concernant la recevabilité des dossiers présentés suivant la procédure centralisée, l'autorisation, les modifications, la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, conformément aux dispositions du présent titre, ainsi que la pharmacovigilance.

Article 6

1. La demande d'autorisation d'un médicament à usage humain doit être accompagnée des renseignements et des documents mentionnés aux articles 4 et 4 *bis* de la directive 65/65/CEE, à l'annexe de la directive 75/318/CEE et à l'article 2 de la directive 75/319/CEE.

2. Lorsqu'il s'agit d'un médicament contenant ou consistant en organismes génétiquement modifiés au sens de l'article 2 paragraphes 1 et 2 de la directive 90/220/CEE, la demande doit également être accompagnée des renseignements suivants :

- une copie de tout (tous) consentement(s) écrit(s) des autorités compétentes à la dissémination volontaire des organismes génétiquement modifiés dans l'environnement, à des fins de recherche et de développement, comme prévu dans la partie B de la directive 90/220/CEE,
- le dossier technique complet fournissant les informations exigibles selon les annexes II et III de la directive 90/220/CEE et l'évaluation du risque environnemental résultant de ces informations ; les résultats de toute étude effectuée à des fins de recherche ou de développement.

Les articles 11 à 18 de la directive 90/220/CEE ne s'appliquent pas aux médicaments à usage humain contenant ou consistant en organismes génétiquement modifiés.

3. La demande doit également être accompagnée de la redevance due à l'agence pour l'examen de la demande.

4. L'agence veille à ce que l'avis du comité soit rendu dans un délai de deux cent dix jours suivant la réception d'une demande valide.

Lorsqu'il s'agit d'un médicament contenant ou consistant en des organismes génétiquement modifiés l'avis du comité doit respecter les exigences de sécurité pour l'environnement établies par la directive 90/220/CEE, pour assurer que toutes les mesures appropriées sont prises afin d'éviter des effets indésirables pour la santé humaine et l'environnement qui pourraient résulter de la dissémination volontaire ou de la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés. Au cours de l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant ou consistant en organismes génétiquement modifiés, le rapporteur organisera les consultations nécessaires avec les structures établies par la Communauté ou les États membres conformément à la directive 90/220/CEE.

5. La Commission établit, en consultation avec l'agence, les États membres et les milieux intéressés, un guide détaillé concernant la forme suivant laquelle les demandes d'autorisation doivent être présentées.

Article 7

Au fins de la préparation de son avis, le comité :

- a) vérifie que les renseignements et les documents qui ont été soumis conformément à l'article 6 répondent aux exigences des directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE et examine si les conditions auxquelles le présent règlement soumet la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament sont réunies ;
- b) peut demander qu'un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cette fin teste le médicament, ses matières de base et, le cas échéant, les produits intermédiaires ou d'autres constituants, afin de s'assurer que les méthodes de contrôle employées par le fabricant et décrites dans les documents de la demande sont satisfaisantes ;
- c) peut, au besoin, demander au demandeur de compléter dans un délai déterminé les renseignements qui accompagnent la demande. Lorsque le comité fait usage de cette faculté, le délai fixé à l'article 6 est suspendu jusqu'à ce que les renseignements complémentaires demandés aient été fournis. Ce délai est également suspendu pendant le temps accordé au demandeur pour préparer ses explications orales ou écrites.

Article 8

1. Sur demande écrite du comité, l'État membre transmet les informations établissant que le fabricant d'un médicament ou celui qui importe un médicament d'un pays tiers est apte à fabriquer le médicament concerné, et/ou à procéder aux contrôles nécessaires, selon les renseignements et documents soumis conformément à l'article 6.

2. Lorsqu'il l'estime nécessaire pour compléter l'examen d'une demande, le comité peut exiger du demandeur qu'il se soumette à une inspection spécifique du site de fabrication du médicament concerné. L'inspection est effectuée dans le délai prévu à l'article 6 par des inspecteurs de l'État membre possédant les qualifications appropriées, qui peuvent au besoin être accompagnés par un rapporteur ou un expert désigné par le comité.

Article 9

1. Lorsque, de l'avis du comité :
 - la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation fixés par le présent règlement,
ou
 - le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur conformément à l'article 6 doit être modifié,
ou
 - l'étiquetage ou la notice du produit n'est pas conforme à la directive 92/27/CEE du Conseil, du 31 mars 1992, concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain, (1)
ou
 - l'autorisation doit être accordée sous réserve des conditions prévues à l'article 13 paragraphe 2,

l'agence en informe immédiatement le demandeur. Dans les quinze jours de la réception de l'avis, le demandeur peut notifier par écrit à l'agence son intention de former un recours. Dans ce cas, il transmet les motifs détaillés de son recours à l'agence dans un délai de soixante jours à compter de la réception de l'avis. Dans les soixante jours de la réception des motifs de recours, le comité examine si son avis doit être révisé et les conclusions rendues sur le recours sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 2.

2. L'agence envoie l'avis définitif du comité, dans les trente jours suivant son adoption, à la Commission, aux États membres et au demandeur ; l'avis est accompagné d'un rapport décrivant l'évaluation du médicament par le comité et exposant les raisons qui motivent ses conclusions.

3. Dans le cas d'un avis favorable à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné, les documents suivants sont annexés à l'avis :

- a) un projet de résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 4 *bis* de la directive 65/65/CEE ;
- b) le détail de toutes conditions ou restrictions qui devraient être imposées à la délivrance ou à l'utilisation du médicament concerné, y compris les conditions dans lesquelles le médicament peut être fourni aux patients, compte tenu des critères fixés par la directive 92/26/CEE du Conseil, du 31 mars 1992, concernant la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain (2), sans préjudice de l'article 3 paragraphe 4 de ladite directive ;
- c) le projet de texte de l'étiquetage et de la notice, proposé par le demandeur, dans la présentation requise par la directive 92/27/CEE, sans préjudice de l'article 7 paragraphe 2 de ladite directive ;
- d) le rapport d'évaluation.

Article 10

1. Dans les trente jours suivant la réception de l'avis, la Commission prépare un projet de la décision à prendre au sujet de la demande, en tenant compte des dispositions du droit communautaire.

(1) JO n° L 113 du 30. 4. 1992, p. 8.

(2) JO n° L 113 du 30. 4. 1992, p. 5.

Dans le cas d'un projet de décision visant à délivrer l'autorisation de mise sur le marché, les documents mentionnés à l'article 9 paragraphe 3 points a), b) et c) sont annexés.

Dans les cas exceptionnels où le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'agence, la Commission joint une annexe où sont expliquées en détail les raisons des différences.

Le projet de décision est transmis aux États membres et au demandeur.

2. Une décision définitive est arrêtée au sujet de la demande conformément à la procédure prévue à l'article 73.

3. Le comité visé à l'article 73 adapte son règlement intérieur afin de tenir compte des attributions qui lui sont conférées par le présent règlement.

Ces adaptations prévoient que :

- sauf dans les cas prévus au paragraphe 1 troisième alinéa, le comité permanent émet son avis selon une procédure écrite,
- les États membres disposent d'un délai de vingt-huit jours au moins pour communiquer à la Commission leurs observations écrites au sujet du projet de décision,
- les États membres ont la faculté de demander par écrit que le projet de décision soit examiné par le comité permanent, cette demande étant dûment motivée.

Lorsque la Commission estime que les observations écrites présentées par un État membre soulèvent de nouvelles questions importantes d'ordre scientifique ou technique qui ne sont pas abordées dans l'avis rendu par l'agence, le président suspend la procédure et la demande est renvoyée devant l'agence pour examen complémentaire.

La Commission arrête les dispositions requises pour la mise en oeuvre du présent paragraphe conformément à la procédure prévue à l'article 72.

4. L'agence informe toute personne concernée qui le demande de la décision finale.

Article 11

Sans préjudice de l'application d'autres dispositions du droit communautaire, l'autorisation visée à l'article 3 est refusée si, après vérification des renseignements et documents soumis conformément à l'article 6, il apparaît que la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament n'ont pas été démontrées de façon adéquate ou suffisante par le demandeur.

L'autorisation est également refusée si les renseignements et documents fournis par le demandeur conformément à l'article 6 ne sont pas corrects ou si l'étiquetage ou la notice proposés par le demandeur ne sont pas conformes à la directive 92/27/CEE.

Article 12

1. Sans préjudice de l'article 6 de la directive 65/65/CEE, une autorisation de mise sur le marché délivrée conformément à la procédure fixée par le présent règlement est valide pour toute la Communauté. Elle confère, dans chaque État membre, les mêmes droits et les mêmes obligations qu'une autorisation de mise sur le marché délivrée par cet État membre conformément à l'article 3 de la directive 65/65/CEE.

Les médicaments autorisés sont inscrits au registre communautaire des médicaments et il leur est attribué un numéro qui doit figurer sur l'emballage.

2. Le refus d'une autorisation de mise sur le marché par la Communauté constitue une interdiction de mettre le médicament concerné sur le marché dans toute la Communauté.
3. Les notifications des autorisations de mise sur le marché sont publiées au *Journal officiel des Communautés européennes* avec notamment l'indication de la date d'autorisation et du numéro d'inscription dans le registre communautaire.
4. Sur demande de toute personne intéressée, l'agence met à sa disposition le rapport d'évaluation du médicament établi par le comité des médicaments, avec les motifs de son avis favorable à la délivrance d'une autorisation après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

Article 13

1. L'autorisation est valable pour cinq ans et peut être renouvelée par périodes de cinq ans, sur demande introduite par le titulaire au moins trois mois avant la date d'expiration, après examen par l'agence d'un dossier reprenant l'état des données de la pharmacovigilance.
2. Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, une autorisation peut être soumise à certaines obligations spécifiques, qui seront réévaluées annuellement par l'agence.

Ces décisions exceptionnelles ne peuvent être adoptées que pour des raisons objectives et vérifiables et doivent reposer sur l'un des motifs visés à la quatrième partie point G de l'annexe de la directive 75/318/CEE.

3. Certains produits peuvent ne faire l'objet d'une autorisation que pour leur utilisation en milieu hospitalier ou pour être prescrits par certains praticiens spécialisés.
4. Les médicaments autorisés par la Communauté conformément aux dispositions du présent règlement bénéficient de la période de protection de dix ans visée à l'article 4 paragraphe 2 point 8 de la directive 65/65/CEE.

Article 14

L'octroi de l'autorisation n'affecte pas la responsabilité civile et pénale générale, dans les États membres, du fabricant et, le cas échéant, de la personne responsable de la mise sur le marché du médicament.

CHAPITRE 2

Surveillance et sanctions

Article 15

1. Après l'octroi d'une autorisation délivrée conformément au présent règlement, la personne responsable de la mise sur le marché du médicament doit, pour ce qui est des méthodes de production et de contrôle prévues à l'article 4 deuxième alinéa points 4 et 7 de la directive 65/65/CEE, tenir compte des progrès techniques et scientifiques et introduire toutes les modifications qui s'avèrent nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques généralement acceptées. La personne précitée doit demander une autorisation pour ces modifications conformément au présent règlement.
2. La personne responsable de la mise sur le marché informe immédiatement l'agence, la Commission et les États membres de toute nouvelle information susceptible d'entraîner la modification des renseignements et des documents visés aux articles 6 et 9 ou du résumé des caractéristiques du produit qui a été approuvé. La personne précitée doit en particulier informer immédiatement l'agence, la Commission et les États membres de toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché et de toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament concerné.
3. Si la personne responsable de la mise sur le marché du médicament propose d'apporter une modification aux renseignements et documents visés aux articles 6 et 9, elle soumet une demande en ce sens à l'agence.
4. La Commission adopte, en consultation avec l'agence, des dispositions appropriées pour l'examen des modifications aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Ces dispositions doivent comporter un système de notification ou des procédures administratives concernant les modifications d'importance mineure et définir avec précision la notion de « modification d'importance mineure ».

Ces dispositions sont adoptées par la Commission sous forme d'un règlement d'application conformément à la procédure prévue à l'article 72.

Article 16

Dans le cas de médicaments fabriqués dans la Communauté, les autorités chargées de la surveillance sont les autorités compétentes de l'État membre ou des États membres qui ont délivré l'autorisation de fabrication visée à l'article 16 de la directive 75/319/CEE pour la fabrication du médicament concerné.

Dans le cas des médicaments importés de pays tiers, les autorités chargées de la surveillance sont les autorités compétentes des États membres dans lesquels les contrôles visés à l'article 22 paragraphe 1 point b) de la directive 75/319/CEE sont effectués, à moins que des arrangements appropriés n'aient été convenus entre la Communauté et le pays d'exportation pour que ces contrôles soient effectués dans le pays d'exportation et que le fabricant applique des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit la Communauté.

Un État membre peut demander l'assistance d'un autre État membre ou de l'agence.

Article 17

1. Les autorités chargées de la surveillance ont la responsabilité de vérifier, pour le compte de la Communauté, que la personne responsable de la mise sur le marché du médicament ou le fabricant ou l'importateur de pays tiers satisfait aux exigences fixées au chapitre IV de la directive 75/319/CEE et d'exercer la surveillance de ces personnes conformément au chapitre V de la directive 75/319/CEE.

2. Lorsque, conformément à l'article 30 paragraphe 2 de la directive 75/319/CEE, la Commission est informée de divergences d'opinion importantes entre États membres sur la question de savoir si la personne responsable de la mise sur le marché du médicament ou un fabricant ou un importateur établi sur le territoire de la Communauté satisfait ou non aux exigences visées au paragraphe 1, la Commission peut, après consultation des États membres concernés, demander qu'un inspecteur de l'autorité de surveillance procède à une nouvelle inspection auprès de la personne précitée, du fabricant ou de l'importateur ; cet inspecteur peut être accompagné par un inspecteur d'un État membre qui n'est pas partie au différend et/ou par un rapporteur ou un expert désignés par le comité.

3. Sous réserve des arrangements qui ont pu être convenus entre la Communauté et des pays tiers conformément à l'article 16 deuxième alinéa, la Commission peut, à la réception d'une demande motivée d'un État membre, du comité des médicaments, ou de sa propre initiative, demander qu'un fabricant établi dans un pays tiers se soumette à une inspection. L'inspection est effectuée par des inspecteurs des États membres possédant les qualifications appropriées qui peuvent, au besoin, être accompagnés par un rapporteur ou un expert désignés par le comité. Le rapport des inspecteurs est mis à la disposition de la Commission, des États membres et du comité des médicaments.

Article 18

1. Lorsque les autorités chargées de la surveillance, ou les autorités compétentes de tout autre État membre, sont d'avis que le fabricant ou l'importateur de pays tiers ne remplit plus les obligations qui lui incombent en vertu du chapitre IV de la directive 75/319/CEE, elles en informent aussitôt le comité et la Commission, en exposant leurs raisons de façon détaillée et en indiquant les mesures qu'elles proposent.

Il en va de même lorsqu'un État membre ou la Commission considèrent que l'une des mesures envisagées au chapitre V ou V *bis* de la directive 75/319/CEE devrait être appliquée à l'égard du médicament concerné ou lorsque le comité des médicaments a émis un avis dans ce sens conformément à l'article 20.

2. La Commission examine aussitôt, en consultation avec l'agence, les raisons invoquées par l'État membre concerné. La Commission demande l'avis du comité dans un délai qu'elle fixe en fonction de l'urgence de la question. Dans toute la mesure du possible, la personne responsable de la mise sur le marché du médicament est invitée à présenter des explications orales ou écrites.

3. La Commission prépare un projet de la décision à prendre, qui est adoptée conformément à l'article 10.

Toutefois, lorsqu'un État membre a invoqué les dispositions du paragraphe 4, le délai fixé à l'article 73 est réduit à quinze jours civils.

4. Lorsqu'une action d'urgence est indispensable pour protéger la santé humaine ou animale ou l'environnement, un État membre peut suspendre l'utilisation sur son territoire d'un médicament autorisé conformément au présent règlement. Il informe la Commission et les autres États membres des raisons de son action au plus tard le jour ouvrable qui suit. La Commission examine immédiatement les raisons données par l'État membre concerné, conformément au paragraphe 2, et ouvre la procédure prévue au paragraphe 3.

5. Un État membre qui a adopté les mesures suspensives visées au paragraphe 4 peut les maintenir en vigueur jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise conformément à la procédure prévue au paragraphe 3.

6. L'agence informe toute personne concernée qui le demande de la décision finale.

CHAPITRE 3

Pharmacovigilance

Article 19

Aux fins du présent chapitre, les définitions données à l'article 29 *ter* de la directive 75/319/CEE sont applicables.

Article 20

L'agence, agissant en étroite coopération avec les systèmes nationaux de pharmacovigilance établis conformément à l'article 29 *bis* de la directive 75/319/CEE, reçoit toute information pertinente et relative aux effets indésirables présumés des médicaments qui ont été autorisés par la Communauté conformément au présent règlement. Le cas échéant, le comité formule, conformément à l'article 5, des avis sur les mesures nécessaires pour assurer que de tels médicaments soient utilisés de manière efficace et sûre. Ces mesures sont arrêtées conformément à la procédure prévue à l'article 18.

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament et les autorités compétentes des États membres veillent à ce que toute information pertinente relative aux effets indésirables présumés des médicaments autorisés conformément au présent règlement soit portée à la connaissance de l'agence conformément aux dispositions du présent règlement.

Article 21

La personne responsable de la mise sur le marché d'un médicament autorisé par la Communauté conformément au présent règlement doit avoir de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées responsable en matière de pharmacovigilance.

Cette personne qualifiée est chargée de :

- a) l'établissement et la gestion d'un système qui garantit que les informations relatives aux effets indésirables présumés signalés au personnel de la firme et aux visiteurs médicaux sont rassemblées, évaluées et traitées de façon à être accessibles en un endroit unique pour toute la Communauté ;
- b) la préparation pour les autorités compétentes des États membres et l'agence, conformément aux exigences du présent règlement, des rapports visés à l'article 22 ;
- c) garantir que toute demande provenant des autorités compétentes visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume de vente ou de prescription du médicament concerné.

Article 22

1. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenu sur le territoire de la Communauté, concernant un médicament autorisé conformément au présent règlement, qui est portée à son attention par un professionnel de la santé, soit enregistrée et communiquée immédiatement, et au plus tard dans les quinze jours à compter de la réception de l'information, aux États membres sur le territoire desquels l'effet indésirable s'est produit.

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave inattendu, survenu sur le territoire d'un pays tiers, soit communiquée immédiatement aux États membres et à l'agence, au plus tard dans les quinze jours à compter de la réception de l'information.

Les modalités pour la communication de présomptions d'effets indésirables inattendus sans gravité, qu'ils surviennent dans la Communauté ou dans un pays tiers, sont arrêtées conformément à l'article 26.

2. En outre, la personne responsable de la mise sur le marché du médicament a l'obligation de tenir des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés, survenus tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la Communauté qui lui sont signalés par des professionnels de la santé. À moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions lors de l'octroi, par la Communauté, de l'autorisation de mise sur le marché, ces rapports sont soumis à l'agence et aux États membres immédiatement sur demande ou au moins tous les six mois durant les deux premières années suivant l'autorisation, puis annuellement pendant les trois années suivantes. Ensuite, ces rapports sont soumis à intervalle de cinq ans, en même temps que la demande de renouvellement de l'autorisation, ou immédiatement sur demande. Ces rapports sont accompagnés d'une évaluation scientifique.

Article 23

Chaque État membre veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenu sur son territoire, concernant un médicament autorisé conformément au présent règlement, qui est portée à son attention, soit enregistrée et communiquée immédiatement, et au plus tard dans les quinze jours à compter de la réception de l'information, à l'agence et à la personne responsable de la mise sur le marché du médicament.

L'agence transmet l'information aux systèmes nationaux de pharmacovigilance.

Article 24

La Commission, en consultation avec l'agence, les États membres et les milieux intéressés, élabore un guide pour la collecte, la vérification et la présentation des rapports concernant des effets indésirables.

L'agence, en consultation avec les États membres et la Commission, établit un réseau informatique en vue de transmettre rapidement les informations entre les autorités compétentes de la Communauté en cas d'alerte relative à un défaut de fabrication ou à des effets indésirables graves, ainsi que les autres informations de pharmacovigilance relatives aux médicaments mis sur le marché dans la Communauté.

Article 25

L'agence collabore avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) au niveau de la pharmacovigilance internationale et prend les mesures nécessaires pour communiquer sans délai à l'Organisation mondiale de la santé les informations appropriées et suffisantes relatives aux actions entreprises dans la Communauté pouvant affecter la protection de la santé publique dans les pays tiers, et elle envoie une copie à la Commission et aux États membres.

Article 26

Toute modification qui peut être nécessaire pour mettre à jour les dispositions du présent chapitre afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques est adoptée conformément à l'article 72.

TITRE III***Autorisation et surveillance des médicaments vétérinaires*****CHAPITRE PREMIER****Soumission et examen des demandes – Autorisations –
Renouvellement de l'autorisation****Article 27**

Le comité des médicaments vétérinaires institué par l'article 16 de la directive 81/851/CEE, ci-après dénommé « comité » dans le présent titre, est chargé de formuler l'avis de l'agence sur toute question concernant la recevabilité des dossiers présentés suivant la procédure centralisée, l'autorisation, les modifications, la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire, conformément aux dispositions du présent titre, ainsi que la pharmacovigilance.

Article 28

1. La demande d'autorisation d'un médicament vétérinaire doit être accompagnée des renseignements et des documents mentionnés aux articles 5, 5 *bis* et 7 de la directive 81/851/CEE.

2. Lorsqu'il s'agit d'un médicament vétérinaire contenant ou consistant en organismes génétiquement modifiés au sens de l'article 2 paragraphes 1 et 2 de la directive 90/220/CEE, la demande doit également être accompagnée des renseignements suivants :

- une copie de tout (tous) consentement(s) écrit(s) des autorités compétentes à la dissémination volontaire des organismes génétiquement modifiés dans l'environnement, à des fins de recherche et de développement, comme prévu dans la partie B de la directive 90/220/CEE,
- le dossier technique complet fournissant les informations exigibles selon les annexes II et III de la directive 90/220/CEE, ainsi qu'une évaluation du risque environnemental résultant de ces informations ; les résultats de toute étude effectuée à des fins de recherche ou de développement.

Les articles 11 à 18 de la directive 90/220/CEE ne s'appliquent pas aux médicaments vétérinaires contenant ou consistant en organismes génétiquement modifiés.

3. La demande doit également être accompagnée de la redevance due à l'agence pour l'examen de la demande.

4. L'agence veille à ce que l'avis du comité soit rendu dans un délai de deux cent dix jours suivant la réception d'une demande valide.

Lorsqu'il s'agit d'un médicament vétérinaire contenant ou consistant en organismes génétiquement modifiés, l'avis du comité doit respecter les exigences de sécurité pour l'environnement établies par la directive 90/220/CEE, afin d'assurer que toutes les mesures appropriées sont prises pour éviter les effets préjudiciables à la santé et à l'environnement qui pourraient résulter de la dissémination volontaire dans l'environnement ou de la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés. Au cours de l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires contenant ou consistant en des organismes génétiquement modifiés, le rapporteur organise les consultations nécessaires avec les structures établies par la Communauté ou les États membres conformément à la directive 90/220/CEE.

5. La Commission établit, en consultation avec l'agence, les États membres et les milieux intéressés, un guide détaillé concernant la forme suivant laquelle les demandes d'autorisation doivent être présentées.

Article 29

Au fins de la préparation de son avis, le comité :

- a) vérifie que les renseignements et les documents qui ont été soumis conformément à l'article 28 répondent aux exigences des directives 81/851/CEE et 81/852/CEE et examine si les conditions auxquelles le présent règlement soumet la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché sont réunies ;
- b) peut demander qu'un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cette fin teste le médicament vétérinaire, ses matières de base et, le cas échéant, les produits intermédiaires ou d'autres constituants, afin de s'assurer que les méthodes de contrôle employées par le fabricant et décrites dans la demande sont satisfaisantes ;

- c) peut demander qu'un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cette fin vérifie, sur la base d'échantillons fournis par le demandeur, que la méthode analytique de détection proposée par le demandeur conformément à l'article 5 troisième alinéa point 8 de la directive 81/851/CEE convient pour révéler, dans les tests de routine, la présence de résidus à des niveaux excédant le niveau maximal de résidus accepté par la Communauté selon les dispositions du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil, du 26 juin 1990, établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ⁽¹⁾ ;
- d) peut, au besoin, demander au demandeur de compléter dans un délai déterminé les renseignements qui accompagnent la demande. Lorsque le comité fait usage de cette faculté, le délai fixé à l'article 28 est suspendu jusqu'à ce que les renseignements complémentaires demandés aient été fournis. Ce délai est également suspendu pendant le temps accordé au demandeur pour préparer ses explications orales ou écrites.

Article 30

1. Sur demande écrite du comité, l'État membre transmet les informations établissant que le fabricant d'un médicament vétérinaire ou celui qui importe un médicament vétérinaire d'un pays tiers est apte à fabriquer le médicament concerné, et/ou à procéder aux contrôles nécessaires, selon les renseignements et documents soumis conformément à l'article 28.
2. Lorsqu'il l'estime nécessaire pour compléter l'examen de la demande, le comité peut exiger du demandeur qu'il se soumette à une inspection spécifique du site de fabrication du médicament vétérinaire concerné. L'inspection est effectuée dans le délai prévu à l'article 28 par des inspecteurs de l'État membre possédant les qualifications appropriées, qui peuvent au besoin être accompagnés par un rapporteur ou un expert désignés par le comité.

Article 31

1. Lorsque, de l'avis du comité :
 - la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation fixés par le présent règlement, ou
 - le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur conformément à l'article 28 doit être modifié, ou
 - l'étiquetage ou la notice du produit n'est pas conforme à la directive 81/851/CEE, ou
 - l'autorisation doit être accordée sous réserve des conditions prévues à l'article 35 paragraphe 2,

⁽¹⁾ JO n° L 224 du 18. 8. 1990, p. 1. Règlement modifié en dernier lieu par le règlement (CEE) n° 2901/93 (JO n° L 264 du 23. 10. 1992, p. 1).

l'agence en informe immédiatement le demandeur. Dans les quinze jours de la réception de l'avis, le demandeur peut notifier par écrit à l'agence son intention de former un recours. Dans ce cas, il transmet les motifs détaillés de son recours à l'agence dans un délai de soixante jours à compter de la réception de l'avis. Dans les soixante jours de la réception des motifs de recours, le comité examine si son avis doit être révisé et les conclusions rendues sur le recours sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 2.

2. L'agence envoie l'avis définitif du comité, dans les trente jours suivant son adoption, à la Commission, aux États membres et au demandeur ; l'avis est accompagné d'un rapport décrivant l'évaluation du médicament vétérinaire par le comité et exposant les raisons qui motivent ses conclusions.

3. Dans le cas d'un avis favorable à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire, les documents suivants sont annexés à l'avis :

- a) le projet de résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 5 *bis* de la directive 81/851/CEE ; le cas échéant, il reflétera les différences de conditions vétérinaires entre les États membres ;
- b) dans le cas d'un médicament vétérinaire destiné à être administré à des animaux producteurs d'aliments, une indication de la limite maximale de résidus qui peut être acceptée par la Communauté conformément au règlement (CEE) n° 2377/90 ;
- c) le détail de toutes conditions ou restrictions qui devraient être imposées à la délivrance ou à l'utilisation du médicament vétérinaire concerné, y compris les conditions dans lesquelles le médicament vétérinaire peut être fourni aux utilisateurs, conformément aux critères prévus dans la directive 81/851/CEE ;
- d) le projet de texte de l'étiquetage et de la notice, proposé par le demandeur, dans la présentation requise par la directive 81/851/CEE ;
- e) le rapport d'évaluation.

Article 32

1. Dans les trente jours suivant la réception de l'avis, la Commission prépare un projet de la décision à prendre au sujet de la demande.

Dans le cas d'un projet de décision visant à délivrer l'autorisation de mise sur le marché, les documents mentionnés à l'article 31 paragraphe 3 points a), b), c) et d) sont annexés.

Dans les cas exceptionnels où le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'agence, la Commission joint également une annexe où sont expliquées en détail les raisons des différences.

Le projet de décision est transmis aux États membres et au demandeur.

2. Une décision définitive est arrêtée au sujet de la demande conformément à la procédure prévue à l'article 73.

3. Le comité visé à l'article 73 adapte son règlement intérieur afin de tenir compte des attributions qui lui sont conférées par le présent règlement.

Ces adaptations prévoient que :

- sauf dans les cas prévus au paragraphe 1 troisième alinéa, le comité permanent émet son avis selon une procédure écrite ;
- les États membres disposent d'un délai de vingt-huit jours au moins pour communiquer à la Commission leurs observations écrites au sujet du projet de décision ;
- les États membres ont la faculté de demander par écrit que le projet de décision soit examiné par le comité permanent, cette demande étant dûment motivée.

Lorsque la Commission estime que les observations écrites présentées par un État membre soulèvent de nouvelles questions importantes d'ordre scientifique ou technique qui ne sont pas abordées dans l'avis rendu par l'agence, le président suspend la procédure et la demande est renvoyée devant l'agence pour examen complémentaire.

La Commission arrête les dispositions requises pour la mise en oeuvre du présent paragraphe conformément à la procédure prévue à l'article 72.

4. L'agence informe toute personne concernée qui le demande de la décision finale.

Article 33

Sans préjudice de l'application d'autres dispositions du droit communautaire, l'autorisation visée à l'article 3 est refusée si, après vérification des renseignements et documents soumis conformément à l'article 28, il apparaît que :

1. le médicament vétérinaire est nocif dans les conditions d'utilisation indiquées lors de la demande d'autorisation, ou que l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur sur l'espèce animale qui doit faire l'objet du traitement, ou que le médicament vétérinaire n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée ;
2. la période de retrait recommandée par le demandeur n'est pas suffisamment longue pour garantir que les denrées alimentaires obtenues à partir des animaux traités ne contiennent pas de résidus qui pourraient constituer un risque pour la santé du consommateur, ou qu'elle n'est pas documentée de façon suffisante ;
3. le médicament vétérinaire est offert à la vente pour un usage interdit par d'autres dispositions du droit communautaire.

L'autorisation est également refusée si les renseignements et documents fournis par le demandeur conformément à l'article 28 ne sont pas corrects ou si l'étiquetage ou la notice proposés par le demandeur ne sont pas conformes au chapitre VII de la directive 81/851/CEE.

Article 34

1. Sans préjudice de l'article 4 de la directive 90/677/CEE du Conseil, du 13 décembre 1990, étendant le champ d'application de la directive 81/851/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments vétérinaires immunologiques ⁽¹⁾, une autorisation de mise sur le marché délivrée conformément à la procédure fixée par le présent règlement est valide pour toute la Communauté. Elle confère, dans chaque État membre, les mêmes droits et les mêmes obligations qu'une autorisation de mise sur le marché délivrée par cet État membre conformément à l'article 4 de la directive 81/851/CEE.

Les médicaments vétérinaires autorisés sont inscrits au registre communautaire des médicaments et il leur est attribué un numéro qui doit figurer sur l'emballage.

2. Le refus d'une autorisation de mise sur le marché par la Communauté constitue une interdiction de mettre le médicament concerné sur le marché dans toute la Communauté.

3. Les notifications des autorisations de mise sur le marché sont publiées au *Journal officiel des Communautés européennes* avec notamment l'indication de la date d'autorisation et du numéro d'inscription dans le registre communautaire.

4. Sur demande de toute personne intéressée, l'agence met à sa disposition le rapport d'évaluation du médicament vétérinaire établi par le comité des médicaments vétérinaires, avec les motifs d'un avis favorable à la délivrance d'une autorisation après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

Article 35

1. L'autorisation est valable pour cinq ans et peut être renouvelée par périodes de cinq ans, sur demande introduite par le titulaire au moins trois mois avant la date d'expiration, après examen par l'agence d'un dossier reprenant l'état des données de la pharmacovigilance.

2. Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, une autorisation peut être soumise à certaines obligations spécifiques, qui seront réévaluées annuellement par l'agence.

Ces décisions exceptionnelles ne peuvent être adoptées que pour des raisons objectives et vérifiables.

3. Les médicaments vétérinaires autorisés par la Communauté conformément aux dispositions du présent règlement bénéficient de la période de protection de dix ans visée à l'article 5 troisième alinéa point 10 de la directive 81/851/CEE.

Article 36

L'octroi de l'autorisation n'affecte pas la responsabilité civile et pénale générale, dans les États membres, du fabricant et, le cas échéant, de la personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire.

(1) JO n° L 373 du 31. 12. 1990, p. 26.

CHAPITRE 2

Surveillance et sanctions

Article 37

1. Après l'octroi d'une autorisation délivrée conformément au présent règlement, la personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire doit, pour ce qui est des méthodes de production et de contrôle prévues à l'article 5 troisième alinéa points 4 et 9 de la directive 81/851/CEE, tenir compte des progrès techniques et scientifiques et introduire toutes les modifications qui s'avèrent nécessaires pour que le médicament vétérinaire soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques généralement acceptées. La personne précitée doit demander une autorisation pour ces modifications conformément au présent règlement.

Sur demande de la Commission, la personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire vérifie également les méthodes analytiques de détection prévues à l'article 5 troisième alinéa point 8 de la directive 81/851/CEE et propose tout changement nécessaire pour tenir compte des progrès techniques et scientifiques.

2. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire informe immédiatement l'agence, la Commission et les États membres de toute nouvelle information susceptible d'entraîner la modification des renseignements et des documents visés aux articles 28 et 31 ou du résumé des caractéristiques du produit qui a été approuvé. La personne précitée doit en particulier informer l'agence, la Commission et les États membres de toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament vétérinaire est mis sur le marché et de toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament vétérinaire concerné.

3. Si la personne responsable de la mise sur le marché du médicament propose d'apporter une modification aux renseignements et documents visés aux articles 28 et 31, elle soumet une demande en ce sens à l'agence.

4. La Commission adopte, en consultation avec l'agence, des dispositions appropriées pour l'examen des modifications aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Ces dispositions doivent également prévoir un système de notification ou des procédures administratives concernant les modifications d'importance mineure et définir avec précision la notion de « modification d'importance mineure ».

Ces dispositions sont adoptées par la Commission sous forme d'un règlement d'application conformément à la procédure prévue à l'article 72.

Article 38

Dans le cas de médicaments vétérinaires fabriqués dans la Communauté, les autorités chargées de la surveillance sont les autorités compétentes de l'État membre ou des États membres qui ont délivré l'autorisation de fabrication visée à l'article 24 de la directive 81/851/CEE pour la fabrication du médicament concerné.

Dans le cas des médicaments vétérinaires importés de pays tiers, les autorités chargées de la surveillance sont les autorités compétentes des États membres dans lesquels les contrôles visés à l'article 30 paragraphe 1 point b) de la directive 81/851/CEE sont effectués, à moins que des arrangements appropriés n'aient été convenus entre la Communauté et le pays d'exportation pour que ces contrôles soient effectués dans le pays d'exportation et que le fabricant applique des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit la Communauté.

Un État membre peut demander l'assistance d'un autre État membre ou de l'agence.

Article 39

1. Les autorités chargées de la surveillance ont la responsabilité de vérifier, pour le compte de la Communauté, que la personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire ou le fabricant ou l'importateur de pays tiers satisfait aux exigences fixées au chapitre V de la directive 81/851/CEE et d'exercer la surveillance de ces personnes conformément au chapitre VI de la directive 81/851/CEE.

2. Lorsque, conformément à l'article 39 paragraphe 2 de la directive 81/851/CEE, la Commission est informée de divergences d'opinion importantes entre États membres sur la question de savoir si la personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire ou un fabricant ou un importateur établi sur le territoire de la Communauté satisfait ou non aux exigences visées au paragraphe 1, la Commission, après consultation des États membres concernés, peut demander à un inspecteur de l'autorité de surveillance de procéder à une nouvelle inspection auprès de la personne précitée, du fabricant ou de l'importateur ; l'inspecteur en question peut être accompagné par un inspecteur d'un État membre n'étant pas partie au différend et/ou par un rapporteur ou un expert désignés par le comité.

3. Sous réserve des arrangements qui ont pu être conclus entre la Communauté et des pays tiers conformément à l'article 38 deuxième alinéa, la Commission peut, à la réception d'une demande motivée d'un État membre, du comité des médicaments vétérinaires, ou de sa propre initiative, demander qu'un fabricant établi dans un pays tiers se soumette à une inspection. L'inspection est effectuée par des inspecteurs des États membres possédant les qualifications appropriées, qui peuvent, au besoin, être accompagnés par un rapporteur ou un expert désigné par le comité. Le rapport des inspecteurs est mis à la disposition de la Commission, des États membres et du comité des médicaments vétérinaires.

Article 40

1. Lorsque les autorités chargées de la surveillance, ou les autorités compétentes de tout autre État membre, sont d'avis que le fabricant ou l'importateur de pays tiers ne remplit plus les obligations qui lui incombent en vertu du chapitre V de la directive 81/851/CEE, elles en informent aussitôt le comité et la Commission, en exposant leurs raisons de façon détaillée et en indiquant les mesures qu'elles proposent.

Il en va de même lorsqu'un État membre ou la Commission considèrent que l'une des mesures envisagées au chapitre VI de la directive 81/851/CEE devrait être appliquée à l'égard du médicament vétérinaire concerné ou lorsque le comité des médicaments vétérinaires a émis un avis dans ce sens conformément à l'article 42.

2. La Commission examine aussitôt, en consultation avec l'agence, les raisons invoquées par l'État membre concerné. Elle demande l'avis du comité dans un délai qui est fixé par la Commission en fonction de l'urgence de la question. Dans toute la mesure du possible, la personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire est invitée à présenter des explications orales ou écrites.

3. La Commission prépare un projet de la décision à prendre, qui est adoptée conformément à la procédure prévue à l'article 32.

Toutefois, lorsqu'un État membre a invoqué les dispositions du paragraphe 4, le délai fixé à l'article 73 est réduit à quinze jours civils.

4. Lorsqu'une action d'urgence est indispensable pour protéger la santé humaine ou animale ou l'environnement, un État membre peut suspendre l'utilisation sur son territoire d'un médicament vétérinaire autorisé conformément au présent règlement. Il informe la Commission et les autres États membres des raisons de son action au plus tard le jour ouvrable qui suit. La Commission examine immédiatement les raisons données par l'État membre concerné, conformément au paragraphe 2, et ouvre la procédure prévue au paragraphe 3.

5. Un État membre qui a adopté les mesures suspensives visées au paragraphe 4 peut les maintenir en vigueur jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise conformément à la procédure prévue au paragraphe 3.

6. L'agence informe toute personne concernée qui le demande de la décision finale.

CHAPITRE 3

Pharmacovigilance

Article 41

Aux fins du présent chapitre, les définitions données à l'article 42 de la directive 81/851/CEE sont applicables.

Article 42

L'agence, agissant en étroite coopération avec les systèmes nationaux de pharmacovigilance établis conformément à l'article 42 *bis* de la directive 81/851/CEE, reçoit toute information pertinente et relative aux effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires qui ont été autorisés par la Communauté conformément au présent règlement. Le cas échéant, le comité formule conformément à l'article 27, des avis sur les mesures nécessaires pour assurer que de tels médicaments vétérinaires soient utilisés de manière efficace et sûre. Ces mesures sont arrêtées conformément à la procédure prévue à l'article 40.

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire et les autorités compétentes des États membres assurent que toute information relative aux effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires autorisés conformément au présent règlement soit portée à la connaissance de l'agence conformément aux dispositions du présent règlement.

Article 43

La personne responsable de la mise sur le marché d'un médicament vétérinaire autorisé par la Communauté conformément au présent règlement doit avoir de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées responsable en matière de pharmacovigilance.

Cette personne qualifiée est chargée de :

- a) l'établissement et la gestion d'un système qui garantit que les informations relatives aux effets indésirables présumés signalés au personnel de la firme et aux délégués de la firme sont rassemblées, évaluées et traitées de façon à être accessibles en un endroit unique pour toute la Communauté ;
- b) la préparation pour les autorités compétentes des États membres et l'agence, conformément aux exigences du présent règlement, des rapports visés à l'article 44 ;
- c) garantir que toute demande provenant des autorités compétentes visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament vétérinaire trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume de vente ou de prescription du médicament vétérinaire concerné.

Article 44

1. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenu sur le territoire de la Communauté, concernant un médicament vétérinaire autorisé conformément au présent règlement, qui est portée à son attention, soit enregistrée et communiquée immédiatement, et au plus tard dans les quinze jours à compter de la réception de l'information, aux États membres sur le territoire desquels l'effet indésirable s'est produit.

La personne responsable de la mise sur le marché veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave inattendu, survenu sur le territoire d'un pays tiers, soit communiquée immédiatement aux États membres et à l'agence, et au plus tard dans les quinze jours à compter de la réception de l'information.

Les modalités pour la communication de présomptions d'effets indésirables inattendus sans gravité, qu'ils surviennent dans la Communauté ou dans un pays tiers, sont arrêtées conformément à l'article 48.

2. En outre, la personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire a l'obligation de tenir des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés, survenus tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la Communauté, qui lui sont signalés. A moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme condition de l'octroi, par la Communauté, de l'autorisation de mise sur le marché, ces rapports sont soumis à l'agence et aux États membres immédiatement sur demande ou au moins tous les six mois durant les deux premières années suivant l'autorisation, puis annuellement pendant les trois années suivantes. Ensuite, ces rapports sont soumis à intervalle de cinq ans, en même temps que la demande de renouvellement de l'autorisation, ou immédiatement sur demande. Ces rapports sont accompagnés d'une évaluation scientifique.

Article 45

Chaque État membre veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenu sur son territoire, concernant un médicament vétérinaire autorisé conformément au présent règlement, qui est portée à son attention, soit enregistrée et communiquée immédiatement, et au plus tard dans les quinze jours à compter de la réception de l'information, à l'agence et à la personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire.

L'agence informe les systèmes nationaux de pharmacovigilance.

Article 46

La Commission, en consultation avec l'agence, les États membres et les milieux intéressés, élabore un guide pour la collecte, la vérification et la présentation des rapports sur les effets indésirables.

L'agence, en consultation avec les États membres et la Commission, établit un réseau informatique en vue de transmettre rapidement les informations entre toutes les autorités compétentes de la Communauté en cas d'alerte relative à un défaut de fabrication ou à des effets indésirables graves, ainsi que les autres informations de pharmacovigilance relatives aux médicaments vétérinaires mis sur le marché dans la Communauté.

Article 47

L'agence collabore avec les organisations internationales intéressées à la pharmacovigilance vétérinaire.

Article 48

Toute modification qui peut être nécessaire pour mettre à jour les dispositions du présent chapitre afin de tenir compte du progrès scientifique et technique est adoptée conformément à l'article 72.

TITRE IV***L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments*****CHAPITRE PREMIER****Tâches de l'agence****Article 49**

Il est institué une agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

L'agence est chargée de coordonner les ressources scientifiques existantes mises à sa disposition par les autorités compétentes des États membres en vue de l'évaluation et de la surveillance des médicaments.

Article 50

1. L'agence se compose :
 - a) du comité des médicaments, chargé de préparer l'avis de l'agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage humain ;
 - b) du comité des médicaments vétérinaires, chargé de préparer l'avis de l'agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments vétérinaires ;
 - c) d'un secrétariat, chargé de fournir une assistance technique et administrative aux deux comités et d'assurer une coordination adéquate de leurs travaux ;
 - d) d'un directeur exécutif exerçant les responsabilités définies à l'article 55 ;
 - e) d'un conseil d'administration exerçant les responsabilités définies à l'article 56 et à l'article 57.
2. Le comité des médicaments et le comité des médicaments vétérinaires ont chacun la faculté d'instituer des groupes de travail et des groupes d'experts.
3. Le comité des médicaments et le comité des médicaments vétérinaires peuvent, s'ils le jugent utile, demander conseil sur d'importantes questions de nature scientifique générale ou éthique.

Article 51

Afin de promouvoir la protection de la santé humaine et animale et des consommateurs de médicaments dans toute la Communauté ainsi que la réalisation du marché intérieur par l'adoption de décisions réglementaires uniformes, fondées sur des critères scientifiques, en matière de mise sur le marché et d'utilisation des médicaments, l'agence a pour objectif de fournir aux États membres et aux institutions de la Communauté les meilleurs avis scientifiques possibles sur toute question relative à l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments à usage humain ou vétérinaire qui lui est soumise conformément aux dispositions de la législation communautaire relative aux médicaments.

A cette fin, l'agence assure, par ses comités, les fonctions suivantes :

- a) coordonner l'évaluation scientifique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments qui font l'objet de procédures communautaires d'autorisation de mise sur le marché ;
- b) transmettre les rapports d'évaluation, les résumés des caractéristiques des produits, l'étiquetage et les notices de ces médicaments ;
- c) coordonner la surveillance, dans les conditions réelles d'utilisation, des médicaments autorisés dans la Communauté et fournir des conseils sur les mesures nécessaires pour garantir une utilisation sûre et efficace de ces médicaments, en particulier par l'évaluation et la diffusion par une banque de données d'informations sur les effets indésirables des médicaments en question (pharmacovigilance) ;
- d) donner un avis sur les limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires acceptables dans les aliments d'origine animale, conformément au règlement (CEE) n° 2377/90 ;
- e) coordonner le contrôle du respect des normes de bonnes pratiques de fabrication, de bonnes pratiques de laboratoire et de bonnes pratiques cliniques ;

- f) apporter, lorsque la demande lui en est faite, un soutien scientifique et technique en vue d'améliorer la coopération entre la Communauté, ses États membres, les organisations internationales et les pays tiers sur les questions scientifiques et techniques relatives à l'évaluation des médicaments ;
- g) tenir un état des autorisations de mise sur le marché de médicaments délivrées conformément aux procédures communautaires ;
- h) fournir une assistance technique pour la gestion d'une banque de données sur les médicaments accessible au public ;
- i) assister la Communauté et les États membres pour la fourniture aux professionnels de la santé et au public d'informations concernant les médicaments évalués par l'agence ;
- j) au besoin, conseiller les entreprises sur la conduite des différents essais et études nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Article 52

1. Le comité des médicaments et le comité des médicaments vétérinaires sont chacun constitués de deux membres nommés par chacun des États membres pour une période de trois ans, renouvelable. Ils sont choisis en fonction de leur rôle et de leur expérience dans l'évaluation des médicaments à usage humain ou vétérinaire, selon le cas, et représentent leurs autorités compétentes.

Le directeur exécutif de l'agence ou son représentant et les représentants de la Commission sont habilités à participer à toutes les réunions des comités, de leurs groupes de travail et groupes d'experts.

Les membres de chaque comité peuvent se faire accompagner par des experts.

2. En sus de leur tâche consistant à fournir des avis scientifiques objectifs à la Communauté et aux États membres sur les questions qui leur sont soumises, les membres de chaque comité veillent à ce qu'il existe une coordination adéquate entre les tâches de l'agence et le travail effectué au sein des autorités nationales compétentes, y compris les organes consultatifs concernés par l'autorisation de mise sur le marché.

3. Les membres des comités et les experts chargés de l'évaluation des médicaments s'appuient sur l'évaluation et les ressources scientifiques disponibles au sein des structures nationales d'autorisation de mise sur le marché. Chaque État membre veille au niveau scientifique de l'évaluation réalisée et supervise les activités des membres des comités et des experts qu'il désigne, mais s'abstient de leur donner des instructions incompatibles avec les tâches qui leur incombent.

4. Lors de la préparation de l'avis, chaque comité déploie tous ses efforts pour parvenir à un consensus scientifique. Si un tel consensus ne peut être atteint, l'avis est constitué par la position de la majorité des membres et peut inclure à la demande des intéressés les positions divergentes avec leurs motifs.

Article 53

1. Lorsque, en application du présent règlement, le comité des médicaments ou le comité des médicaments vétérinaires est chargé d'évaluer un médicament, le comité désigne l'un de ses membres pour agir en qualité de rapporteur et coordonner l'évaluation, en tenant compte des propositions faites par le demandeur quant au choix du rapporteur. Le comité peut désigner un autre de ses membres comme corapporteur.

Le comité veillera à ce que tous ses membres assument le rôle de rapporteur ou de corapporteur.

2. Les États membres transmettent à l'agence une liste d'experts possédant une expérience confirmée en matière d'évaluation des médicaments et pouvant participer aux groupes de travail ou aux groupes d'experts du comité des médicaments ou du comité des médicaments vétérinaires, en indiquant leurs qualifications et leurs domaines d'expertise.

Cette liste est mise à jour pour autant que de besoin.

3. Les prestations de services des rapporteurs et des experts sont régies par des contrats écrits passés entre l'agence et la personne concernée ou, le cas échéant, entre l'agence et l'employeur de la personne concernée. La personne concernée, ou son employeur, est rémunérée sur la base d'un tableau d'honoraires fixé qui doit figurer dans les dispositions financières arrêtées par le conseil d'administration.

4. Sur proposition du comité des médicaments ou du comité des médicaments vétérinaires, l'agence peut aussi avoir recours aux services de rapporteurs ou d'experts pour l'accomplissement des autres tâches spécifiques qui lui incombent.

Article 54

1. La composition du comité des médicaments et du comité des médicaments vétérinaires est rendue publique. Lors de la publication de chaque nomination, les qualifications professionnelles de chaque membre sont spécifiées.

2. Les membres du conseil d'administration, les membres des comités, rapporteurs et experts, ne peuvent pas avoir d'intérêts, financiers ou autres, dans l'industrie pharmaceutique, qui seraient de nature à mettre en question leur impartialité. Tout intérêt indirect en liaison avec cette industrie est déclarée dans un registre détenu par l'agence et accessible au public.

Article 55

1. Le directeur exécutif est nommé par le conseil d'administration, sur proposition de la Commission, pour une période de cinq ans renouvelable.

2. Le directeur exécutif est le représentant légal de l'agence. Il est chargé :

- de l'administration courante de l'agence,
- de mettre un soutien technique approprié à la disposition du comité des médicaments, du comité des médicaments vétérinaires, de leurs groupes de travail et de leurs groupes d'experts,

- de veiller que les délais fixés par la législation communautaire pour l'adoption des avis de l'agence soient respectés,
 - d'assurer une coordination adéquate entre le comité des médicaments et le comité des médicaments vétérinaires,
 - de la préparation de l'état des recettes et des dépenses et de l'exécution du budget de l'agence,
 - de toutes les questions de personnel.
3. Le directeur exécutif soumet chaque année, pour approbation au conseil d'administration, en établissant une distinction entre les activités de l'agence concernant les médicaments à usage humain et celles concernant les médicaments vétérinaires :
- un projet de rapport d'activités de l'agence pour l'année écoulée, incluant des informations sur le nombre de demandes évaluées par l'agence, les délais mis à ces évaluations et les médicaments autorisés, refusés ou retirés ;
 - un projet de programme de travail pour l'année suivante ;
 - un projet de bilan annuel pour l'année écoulée ;
 - un projet de budget prévisionnel pour l'année suivante.
4. Le directeur exécutif approuve toute dépense financière de l'agence.

Article 56

1. Le conseil d'administration se compose de deux représentants de chaque État membre, de deux représentants de la Commission et de deux représentants désignés par le Parlement européen. Un représentant est spécifiquement chargé des médicaments à usage humain, et l'autre des médicaments vétérinaires.

Les représentants peuvent se faire remplacer par des suppléants.

2. Le mandat des représentants est de trois ans. Ce mandat peut être renouvelé.
3. Le conseil d'administration élit son président pour une période de trois ans et adopte son règlement intérieur.

Les décisions du conseil d'administration sont prises à la majorité des deux tiers de ses membres.

4. Le directeur exécutif assure le secrétariat du conseil d'administration.
5. Avant le 31 janvier de chaque année, le conseil d'administration adopte le rapport général des activités de l'agence pour l'année qui précède et son programme de travail pour l'année suivante, et les transmet aux États membres, à la Commission, au Parlement européen et au Conseil.

CHAPITRE 2

Les finances

Article 57

1. Les recettes de l'agence se composent de la contribution de la Communauté et des redevances versées par les entreprises pour l'obtention et la maintenance des autorisations communautaires de mise sur le marché et pour les autres services fournis par l'agence.
2. Les dépenses de l'agence comprennent la rémunération du personnel, les dépenses administratives et d'infrastructure, les frais de fonctionnement, ainsi que les dépenses résultant de contrats passés avec des tiers.
3. Au plus tard le 15 février de chaque année, le directeur établit un avant-projet de budget couvrant les frais de fonctionnement et le programme de travail prévus pour l'exercice financier suivant et transmet cet avant-projet, ainsi qu'un organigramme, au conseil d'administration.
4. Les recettes et les dépenses sont équilibrées.
5. Le conseil d'administration adopte le projet de budget et le transmet à la Commission qui, sur cette base, établit l'état prévisionnel correspondant de l'avant-projet de budget général des Communautés européennes, qu'elle soumet au Conseil conformément à l'article 203 du traité.
6. Le conseil d'administration adopte le budget définitif de l'agence avant le début de l'exercice financier, en l'ajustant, le cas échéant, en fonction de la contribution communautaire et des autres recettes de l'agence.
7. Le directeur exécute le budget de l'agence.
8. Le contrôle de l'engagement et du paiement de toutes les dépenses de l'agence ainsi que de l'établissement et du recouvrement de toutes ses recettes est effectué par le contrôleur financier nommé par le conseil d'administration.
9. Au plus tard le 31 mars de chaque année, le directeur transmet à la Commission, au conseil d'administration et à la Cour des comptes le bilan de toutes les recettes et dépenses de l'agence pour l'exercice financier précédent.
La Cour des comptes examine le bilan conformément à l'article 206 *bis* du traité.
10. Le conseil d'administration donne décharge au directeur sur l'exécution du budget.
11. Lorsque la Cour des comptes a rendu son avis, le Conseil d'administration adopte les dispositions financières internes précisant notamment les modalités d'établissement et d'exécution du budget de l'agence.

Article 58

La structure et le montant des redevances visées à l'article 57 paragraphe 1 sont fixés par le Conseil statuant dans les conditions prévues au traité, sur proposition de la Commission, et après consultation des organisations représentant les intérêts de l'industrie pharmaceutique au niveau de la Communauté.

CHAPITRE 3

Dispositions générales régissant l'agence

Article 59

L'agence a la personnalité juridique. Dans tous les États membres, elle jouit de la capacité juridique la plus large reconnue par la loi aux personnes morales. Elle peut notamment acquérir et aliéner des biens immobiliers et mobiliers et ester en justice.

Article 60

1. La responsabilité contractuelle de l'agence est régie par la loi applicable au contrat en question. La Cour de justice des Communautés européennes a juridiction pour se prononcer en vertu de toute clause d'arbitrage contenue dans un contrat conclu par l'agence.

2. En matière de responsabilité non contractuelle, l'agence doit réparer, conformément aux principes généraux communs aux droits des États membres, les dommages causés par elle-même ou par ses agents dans l'exercice de leurs fonctions.

La Cour de justice est compétente pour connaître de tout litige relatif à la réparation de tels dommages.

3. La responsabilité personnelle des agents de l'agence est régie par les conditions correspondantes applicables au personnel de l'agence.

Article 61

Le protocole sur les privilèges et immunités des Communautés européennes est applicable à l'agence.

Article 62

Le personnel de l'agence est soumis aux règles et réglementations applicables aux fonctionnaires et autres agents des Communautés européennes.

L'agence exerce à l'égard de son personnel les pouvoirs qui sont dévolus à l'autorité investie du pouvoir de nomination.

Le conseil d'administration, en accord avec la Commission, arrête les modalités d'application nécessaires.

Article 63

Les membres du conseil d'administration, les membres des comités et les fonctionnaires et autres agents de l'agence sont tenus, même après la cessation de leurs fonctions, de ne pas divulguer les informations qui, par leur nature, sont couvertes par le secret professionnel.

Article 64

La Commission peut, en accord avec le Conseil d'administration et le comité compétent, inviter des représentants d'organisations internationales intéressées par l'harmonisation des réglementations en matière de médicaments à participer en tant qu'observateurs aux travaux de l'agence.

Article 65

Le conseil d'administration, en accord avec la Commission, développe des contacts appropriés entre l'agence et les représentants de l'industrie, des consommateurs et des patients, ainsi que des professions de santé.

Article 66

L'agence exerce ses responsabilités à partir du 1er janvier 1995.

TITRE V

Dispositions générales et finales

Article 67

Toute décision octroyant, refusant, modifiant, suspendant, retirant ou révoquant une autorisation de mise sur le marché, prise en vertu du présent règlement, indique de façon précise les motifs sur lesquels elle se fonde. Elle est notifiée à la personne concernée.

Article 68

1. Une autorisation de mettre sur le marché un médicament relevant du champ d'application du présent règlement ne peut être refusée, modifiée, suspendue ou retirée que pour les motifs indiqués dans le présent règlement.
2. Une autorisation de mettre sur le marché un médicament relevant du champ d'application du présent règlement ne peut être accordée, refusée, modifiée, suspendue ou retirée que conformément aux procédures prévues par le présent règlement.

Article 69

Sans préjudice de l'article 68, et sans préjudice du protocole sur les privilèges et immunités des Communautés européennes, chaque État membre détermine les peines applicables aux infractions aux dispositions du présent règlement. Ces peines doivent être suffisantes pour assurer le respect de ces mesures.

Les États membres informent immédiatement la Commission de l'engagement de telles procédures d'infraction.

Article 70

Les additifs couverts par la directive 70/524/CEE du Conseil, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1) lorsqu'ils sont destinés à être administrés aux animaux conformément à cette directive, ne sont pas considérés comme des médicaments vétérinaires aux fins du présent règlement.

Dans un délai de trois ans à compter de l'entrée en vigueur du présent règlement, la Commission établit dans un rapport si le niveau d'harmonisation atteint grâce au présent règlement et grâce à la directive 90/167/CEE du Conseil, du 26 mars 1990, établissant les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux pour animaux dans la Communauté (2) est équivalent à celui résultant de la directive 70/524/CEE et l'accompagne, le cas échéant, de propositions visant à modifier le statut des coccioclastiques et des autres substances médicamenteuses couvertes par cette directive.

Le Conseil statue sur la proposition de la Commission dans un délai d'un an à compter de sa transmission.

Article 71

Dans un délai de six ans à compter de l'entrée en vigueur du présent règlement, la Commission publie un rapport général sur l'expérience acquise sur la base du fonctionnement des procédures établies par le présent règlement, par le chapitre III de la directive 75/319/CEE et par le chapitre IV de la directive 81/851/CEE.

Article 72

Lorsque la procédure à suivre est celle qui est définie dans le présent article, la Commission est assistée par :

- la comité permanent des médicaments à usage humain, pour les matières concernant les médicaments à usage humain ;
- la comité permanent des médicaments vétérinaires, pour les matières concernant les médicaments vétérinaires.

Le représentant de la Commission soumet au comité un projet des mesures à prendre. Le comité émet son avis sur ce projet dans un délai que le président peut fixer en fonction de l'urgence de la question en cause. L'avis est émis à la majorité prévue à l'article 148 paragraphe 2 du traité pour l'adoption des décisions que le Conseil est appelé à prendre sur proposition de la Commission. Lors des votes au sein du comité, les voix des représentants des États membres sont affectées de la pondération définie à l'article précité. Le président ne prend pas part au vote.

La Commission arrête les mesures envisagées lorsqu'elles sont conformes à l'avis du comité.

Lorsque les mesures envisagées ne sont pas conformes à l'avis du comité, ou en l'absence d'avis, la Commission soumet sans tarder au Conseil une proposition relative aux mesures à prendre. Le Conseil statue à la majorité qualifiée.

(1) JO n° L 270 du 14. 12. 1970, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 92/64/CEE de la Commission. (JO n° L 221 du 6. 8. 1992, p. 51).

(2) JO n° L 92 du 7. 4. 12. 1990, p. 42.

Si, à l'expiration d'un délai de trois mois à compter de la saisine du Conseil, celui-ci n'a pas statué, les mesures proposées sont arrêtées par la Commission.

Article 73

Lorsque la procédure à suivre est celle qui est définie dans le présent article, la Commission est assistée par :

- le comité permanent des médicaments à usage humain, pour les matières concernant les médicaments à usage humain ;
- le comité permanent des médicaments vétérinaires, pour les matières concernant les médicaments vétérinaires.

Le représentant de la Commission soumet au comité un projet des mesures à prendre. Le comité émet son avis sur ce projet dans un délai que le président peut fixer en fonction de l'urgence de la question en cause. L'avis est émis à la majorité prévue à l'article 148 paragraphe 2 du traité pour l'adoption des décisions que le Conseil est appelé à prendre sur proposition de la Commission. Lors des votes au sein du comité, les voix des représentants des États membres sont affectées de la pondération définie à l'article précité. Le président ne prend pas part au vote.

La Commission arrête les mesures envisagées lorsqu'elles sont conformes à l'avis du comité.

Lorsque les mesures envisagées ne sont pas conformes à l'avis du comité, ou en l'absence d'avis, la Commission soumet sans tarder au Conseil une proposition relative aux mesures à prendre. Le Conseil statue à la majorité qualifiée.

Si, à l'expiration d'un délai de trois mois à compter de la saisine du Conseil, celui-ci n'a pas statué, les mesures proposées sont arrêtées par la Commission, sauf dans le cas où le Conseil s'est prononcé à la majorité simple contre lesdites mesures.

Article 74

Le présent règlement entre en vigueur le jour suivant celui où les autorités compétentes auront pris une décision sur le siège de l'agence.

Sous réserve du premier alinéa, les titres I^{er}, II, III et V entreront en vigueur le 1^{er} janvier 1995.

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

Fait à Bruxelles, le 22 juillet 1993

Par le Conseil

Le président

M. OFFECIERS-VAN DE WIELE

ANNEXE**PARTIE A**

Médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants :

- technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant,
- expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères,
- méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.

Médicaments vétérinaires, y compris ceux non issus de la biotechnologie, destinés principalement à être utilisés comme améliorateurs de performance pour promouvoir la croissance ou pour augmenter la productivité des animaux traités.

PARTIE B

Médicaments issus d'autres procédés biotechnologiques constituant, selon l'agence, une innovation significative.

Médicaments dont le mode d'administration nouveau constitue, selon l'agence, une innovation significative.

Médicaments destinés à une indication entièrement nouvelle qui, selon l'agence, présentent un intérêt significatif sur le plan thérapeutique.

Médicaments à base de radio-isotopes qui, selon l'agence, présentent un intérêt significatif sur le plan thérapeutique.

Médicaments nouveaux dérivés du sang ou de plasma humain.

Médicaments dont la fabrication repose sur des procédés qui, selon l'agence, présentent une avance technique significative comme, par exemple, l'électrophorèse bidimensionnelle en microgravité.

Médicaments destinés à l'usage humain et contenant une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, n'a pas encore été autorisée par un État membre comme médicament à usage humain.

Médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs d'aliments et contenant une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, n'a pas encore été autorisée par un État membre pour l'usage chez les animaux producteurs d'aliments.