

## I

(Actes législatifs)

## RÈGLEMENTS

## RÈGLEMENT (UE) N° 1235/2010 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 15 décembre 2010

**modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 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, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante**

(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 <sup>(1)</sup>,

vu l'avis du Comité des régions <sup>(2)</sup>,

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

statuant conformément à la procédure législative ordinaire <sup>(4)</sup>,

considérant ce qui suit:

(1) Le règlement (CE) n° 726/2004 <sup>(5)</sup> instaure une procédure d'autorisation de mise sur le marché à l'échelle de l'Union pour certaines catégories de médicaments (ci-après dénommée «procédure centralisée»), fixe des règles pour la pharmacovigilance de ces médicaments et institue l'Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée «Agence»).

(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 à usage humain mis sur le marché de l'Union, dans la mesure où le profil de sécurité des médicaments à usage humain ne peut être connu dans son intégralité qu'après la commercialisation des produits.

(3) 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 à usage humain 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, 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 à usage humain ou tout autre texte législatif pertinent de l'Union.

(4) 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 à usage humain.

(5) Les principales tâches de l'Agence dans le domaine de la pharmacovigilance, définies dans le règlement (CE) n° 726/2004, devraient être maintenues et développées, notamment en ce qui concerne la gestion de la base de données et du réseau de traitement de données de pharmacovigilance de l'Union (ci-après dénommés «base de données Eudravigilance»), la coordination des avis de sécurité des États membres et la communication au public d'informations sur les problèmes de sécurité.

<sup>(1)</sup> JO C 306 du 16.12.2009, p. 22.

<sup>(2)</sup> JO C 79 du 27.3.2010, p. 50.

<sup>(3)</sup> JO C 229 du 23.9.2009, p. 19.

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

<sup>(5)</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

- (6) Afin que toutes les autorités compétentes puissent, recevoir des informations sur la pharmacovigilance de médicaments à usage humain autorisés dans l'Union, simultanément y avoir accès et les partager, il convient de maintenir et de renforcer la base de données Eudravigilance, en tant que point unique centralisant ces informations. Les États membres ne devraient donc imposer aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché aucune obligation de déclaration supplémentaire. La base de données devrait être pleinement et en permanence accessible aux États membres, à l'Agence et à la Commission, ainsi que, dans une mesure appropriée, aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché et au public.
- (7) Afin d'accroître la transparence relative aux questions de pharmacovigilance, un portail web européen sur les médicaments devrait être mis en place et géré par l'Agence.
- (8) Afin d'assurer la disponibilité de l'expertise et des ressources nécessaires aux évaluations en matière de pharmacovigilance au niveau de l'Union, il y a lieu de créer, au sein de l'Agence, un nouveau comité scientifique: le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Ce comité devrait être composé de membres, nommés par les États membres, qui sont compétents en matière de sécurité des médicaments, en ce compris la détection, l'évaluation et la réduction au minimum des risques, la communication sur les risques, ainsi qu'en matière de conception d'études de sécurité postautorisation et d'audits des systèmes de pharmacovigilance, ainsi que de membres nommés par la Commission qui sont des experts scientifiques indépendants ou des représentants des professionnels de la santé et des patients.
- (9) Les dispositions afférentes aux comités scientifiques de l'Agence, énoncées dans le règlement (CE) n° 726/2004, devraient s'appliquer au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.
- (10) Afin d'assurer, dans l'ensemble de l'Union, des réponses harmonisées aux préoccupations concernant la sécurité des médicaments à usage humain, le comité des médicaments à usage humain et le groupe de coordination créé par 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<sup>(1)</sup> devraient s'appuyer sur les recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance pour toute question relative à la pharmacovigilance des médicaments à usage humain. Toutefois, pour garantir la cohérence et la continuité des évaluations de sécurité, la responsabilité finale d'émettre un avis sur l'évaluation du rapport risque/bénéfice des médicaments à usage humain autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004 devrait continuer d'incomber au comité des médicaments à usage humain et aux autorités responsables de l'octroi des autorisations de mise sur le marché.
- (11) Il y a lieu que le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émette une recommandation dans le cadre de toute évaluation postautorisation à l'échelle de l'Union sur la base des données de pharmacovigilance relatives aux médicaments à usage humain et il devrait être responsable pour l'émission de recommandations relatives aux systèmes de gestion des risques et pour la surveillance de leur efficacité. Ces évaluations à l'échelle de l'Union devraient suivre les procédures fixées dans la directive 2001/83/CE, y compris pour les médicaments à usage humain dont la mise sur le marché a été autorisée par le biais de la procédure centralisée.
- (12) Conformément à la directive 2001/83/CE, l'Agence assure le secrétariat du groupe de coordination. Étant donné que le mandat du groupe de coordination en matière de pharmacovigilance a été élargi, il convient de renforcer le soutien technique et administratif que lui fournit le secrétariat de l'Agence. Des dispositions devraient être prises pour que l'Agence puisse assurer valablement la coordination entre le groupe de coordination et les comités scientifiques de l'Agence.
- (13) Dans un souci de protection de la santé publique, les activités de pharmacovigilance de l'Agence devraient être financées de manière adéquate. La possibilité de ce financement devrait être garantie en habilitant l'Agence 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 du conseil d'administration afin de garantir l'indépendance de l'Agence.
- (14) Afin de garantir le niveau de compétence technique le plus élevé et le bon fonctionnement du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, les rapporteurs qui effectuent les évaluations des procédures de pharmacovigilance de l'Union, des rapports périodiques actualisés de sécurité, des protocoles d'études de sécurité postautorisation et des systèmes de gestion des risques devraient être rémunérés par l'Agence.
- (15) À cette fin, l'Agence devrait être habilitée à percevoir des redevances lorsqu'elle exécute des activités du groupe de coordination au sein du système de pharmacovigilance de l'Union, telles que définies par la directive 2001/83/CE, et les rapporteurs au sein du groupe de coordination devraient être, à leur tour, rémunérés par l'Agence.
- (16) 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 également, sur l'efficacité des médicaments à usage humain autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004. Par conséquent, la Commission devrait être habilitée 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

<sup>(1)</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

- 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 à usage humain dans la pratique médicale quotidienne.
- (17) 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 à usage humain sont autorisés sous réserve d'une surveillance supplémentaire. Ceci comprend tous les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et des médicaments biologiques, y compris des biosimilaires, qui constituent des priorités en matière de pharmacovigilance. Les autorités compétentes peuvent également exiger une surveillance supplémentaire pour des médicaments spécifiques à usage humain, 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, qui seront précisées dans le plan de gestion des risques. Des plans de gestion des risques sont normalement obligatoires pour les nouvelles substances actives, les biosimilaires, les médicaments à usage pédiatrique et les médicaments à usage humain impliquant une modification notable de l'autorisation de mise sur le marché, y compris un nouveau procédé de fabrication d'un médicament issu de la biotechnologie. Les médicaments à usage humain soumis à une surveillance supplémentaire devraient être identifiés comme tels par un symbole noir, qui sera choisi par la Commission sur la base d'une recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, et par une phrase explicative standard appropriée dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice. L'Agence devrait tenir à jour une liste accessible au public de ces médicaments.
- (18) L'expérience a démontré le besoin de clarifier les responsabilités incombant aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché en matière de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain autorisés. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché devrait être chargé de surveiller en permanence la sécurité de ses médicaments à usage humain, 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 à usage humain pourraient être utilisés d'une manière qui ne correspond 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 concernant la sécurité du médicament à usage humain concerné soient prises en considération lors du renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché.
- (19) Les publications scientifiques et médicales constituent une source importante d'informations sur les notifications de cas d'effets indésirables suspectés. Actuellement, en ce qui concerne les substances actives contenues dans plusieurs médicaments à usage humain, les cas d'effets indésirables publiés sont signalés dans les notifications de façon redondante. Afin d'accroître l'efficacité des notifications, l'Agence devrait surveiller une liste définie de publications pour une liste définie de substances actives utilisées dans les médicaments pour lesquels il existe plusieurs autorisations de mise sur le marché.
- (20) Dès lors que toutes les données relatives aux effets indésirables suspectés de médicaments à usage humain autorisés par les États membres sont directement transmises à la base de données Eudragilance, il n'est pas nécessaire de prévoir des règles de notification différentes pour les médicaments à usage humain autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004. Les règles d'enregistrement et de notification des effets indésirables suspectés, prévues par la directive 2001/83/CE, devraient donc s'appliquer aux médicaments à usage humain autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004.
- (21) Il convient d'accroître le partage de ressources entre les autorités compétentes aux fins de l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité. Les procédures d'évaluation prévues par la directive 2001/83/CE devraient donc s'appliquer à l'évaluation unique des rapports périodiques actualisés de sécurité concernant différents médicaments à usage humain contenant la même substance active ou la même combinaison de substances actives, ainsi qu'aux évaluations conjointes de médicaments à usage humain autorisés au niveau national et selon la procédure centralisée.
- (22) Il y a lieu de renforcer la supervision des médicaments à usage humain autorisés selon la procédure centralisée en disposant que l'autorité exerçant ce contrôle de pharmacovigilance devrait être l'autorité compétente de l'État membre dans lequel se trouve le dossier permanent du système de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
- (23) Le présent règlement 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 <sup>(1)</sup> 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

<sup>(1)</sup> JO L 281 du 23.11.1995, p. 31.

circulation de ces données <sup>(1)</sup>. 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 à usage humain en vue de protéger 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 de 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.

- (24) Le présent règlement et la 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 <sup>(2)</sup> élargissent les missions de l'Agence dans le domaine de la pharmacovigilance, y compris la veille bibliographique, l'amélioration des outils informatiques d'information et la mise à disposition du public de plus d'informations. L'Agence devrait être autorisée à financer ces activités au moyen de redevances perçues auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Ces redevances ne devraient pas couvrir les missions assurées par les autorités nationales compétentes pour lesquelles ces autorités perçoivent des redevances conformément à la directive 2001/83/CE.
- (25) Les activités de pharmacovigilance visées dans le présent règlement 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 l'Agence, 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, des résumés et des 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 <sup>(3)</sup> continue de s'appliquer, à l'exception de la procédure de réglementation avec contrôle, qui ne s'applique pas.

- (26) La Commission devrait être habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 290 du TFUE pour compléter les dispositions de l'article 9, paragraphe 4, point c *quater*), et de l'article 10 *bis*, paragraphe 1, point b), du règlement (CE) n° 726/2004. 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.
- (27) Les dispositions relatives à la surveillance des médicaments à usage humain, telles qu'elles sont énoncées au règlement (CE) n° 726/2004, 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 <sup>(4)</sup>.
- (28) Une coordination appropriée devrait être assurée entre le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance nouvellement établi et les autres comités de l'Agence, en particulier le comité des médicaments à usage humain, le comité des médicaments orphelins et le comité pour les thérapies avancées établi par le règlement (CE) n° 1394/2007 <sup>(5)</sup>.
- (29) Les règlements (CE) n° 726/2004 et (CE) n° 1394/2007 devraient donc être modifiés en conséquence,

ONT ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

*Article premier*

#### **Modifications du règlement (CE) n° 726/2004**

Le règlement (CE) n° 726/2004 est modifié comme suit:

- 1) À l'article 5, paragraphe 2, la phrase suivante est ajoutée:
 

«Pour s'acquitter des tâches qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, y compris l'approbation des systèmes de gestion des risques et la surveillance de leur efficacité prévues par le présent règlement, le comité des médicaments à usage humain s'appuie sur l'évaluation scientifique et les recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance visé à l'article 56, paragraphe 1, point a *bis*).»
- 2) L'article 9, paragraphe 4, est modifié comme suit:
  - a) Le point suivant est inséré:
 

«a *bis*) une recommandation relative à la fréquence de la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité;»

<sup>(1)</sup> JO L 8 du 12.1.2001, p. 1.

<sup>(2)</sup> Voir page du 74 présent Journal officiel.

<sup>(3)</sup> JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

<sup>(4)</sup> JO L 218 du 13.8.2008, p. 30.

<sup>(5)</sup> JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.

b) Les points suivants sont insérés:

«c bis) le détail de toute mesure recommandée destinée à assurer une utilisation sûre du médicament devant être inclus dans le système de gestion des risques;

c ter) le cas échéant, le détail de toute obligation recommandée d'effectuer des études de sécurité postautorisation ou de respecter des obligations plus rigoureuses que celles énoncées au chapitre 3, en matière d'enregistrement ou de notification des effets indésirables suspects;

c quater) le cas échéant, le détail de toute obligation recommandée d'effectuer des études d'efficacité postautorisation lorsque des questions se posent quant à certains aspects de l'efficacité du médicament et qui ne peuvent être résolues 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 10 ter en tenant compte des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 bis de la directive 2001/83/CE;»

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

«e) le rapport d'évaluation concernant les résultats des tests pharmaceutiques et précliniques et des essais cliniques, ainsi que le système de gestion des risques et le système de pharmacovigilance pour le médicament concerné.»

3) L'article 10 est modifié comme suit:

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

«1. Dans les quinze jours suivant la réception de l'avis visé à l'article 5, paragraphe 2, la Commission prépare un projet de décision à prendre au sujet de la demande.

Lorsqu'un projet de décision envisage de délivrer une autorisation de mise sur le marché, il inclut les documents visés à l'article 9, paragraphe 4, points a) à d), ou y fait référence.

Lorsqu'un projet de décision envisage l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché soumise aux conditions visées à l'article 9, paragraphe 4, points c), c bis), c ter) ou c quater), il précise, le cas échéant, dans quels délais ces conditions doivent être remplies.

Dans les cas où le projet de décision diffère de l'avis de l'Agence, la Commission joint une annexe exposant en détail les raisons des divergences.

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

b) Le paragraphe 6 est remplacé par le texte suivant:

«6. L'Agence assure la diffusion des documents visés à l'article 9, paragraphe 4, points a) à d), ainsi que de

tous délais fixés conformément au paragraphe 1, troisième alinéa, dudit article.»

4) Les articles suivants sont insérés:

«Article 10 bis

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

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'Agence, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, incite les titulaires d'autorisations de mise sur le marché à effectuer une étude de sécurité postautorisation conjointe;

b) d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation lorsque la compréhension de la maladie ou les méthodologies cliniques indiquent 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 10 ter, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 bis de la directive 2001/83/CE.

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'Agence 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 visée au paragraphe 1, deuxième alinéa, 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 et de l'avis de l'Agence, la Commission retire ou confirme l'obligation. Si la Commission 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 10 ter

1. Dans le but de déterminer les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être requises conformément à l'article 9, paragraphe 4, point c quater), et à l'article 10 bis, paragraphe 1, point b), du présent règlement, la Commission peut, par voie d'actes délégués conformément à l'article 87 ter et sous réserve des conditions prévues aux articles 87 quater et 87 quinquies, adopter des mesures qui complètent les dispositions de l'article 9, paragraphe 4, point c quater), et de l'article 10 bis, paragraphe 1, point b).

2. Lorsqu'elle adopte ces actes délégués, la Commission statue conformément aux dispositions du présent règlement.»

5) L'article 14 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 fournit à l'Agence 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 les rapports périodiques actualisés de sécurité transmis conformément au chapitre 3, ainsi que l'information concernant toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, et ce, au moins neuf mois avant l'échéance visée au paragraphe 1.»

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

«3. Une fois renouvelée, l'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée, sauf si la Commission décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, y compris à une exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament concerné, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal conformément au paragraphe 2.»

c) Le paragraphe 8 est remplacé par le texte suivant:

«8. Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, l'autorisation de mise sur le marché peut être octroyée sous certaines conditions, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification aux autorités compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre. L'autorisation de mise sur le marché ne peut être octroyée que si le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité du médicament dans des conditions normales d'utilisation, pour des raisons objectives et vérifiables et doit reposer sur l'un des motifs énoncés à l'annexe I de la directive 2001/83/CE. Le maintien de l'autorisation de mise sur le marché est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.»

6) L'article suivant est inséré:

«Article 14 bis

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché inclut dans son système de gestion des risques toute condition visée à l'article 9, paragraphe 4, points c), c bis), c ter) et c quater), ou à l'article 10 bis ou à l'article 14, paragraphes 7 et 8.»

7) L'article 16 est remplacé par le texte suivant:

«Article 16

1. Après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché conformément au présent règlement, 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), de la directive 2001/83/CE, 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. Il fait approuver les modifications correspondantes conformément au présent règlement.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique immédiatement à l'Agence, à la Commission et aux États membres 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, de l'annexe I de la directive 2001/83/CE ou à l'article 9, paragraphe 4, du présent règlement.

En particulier, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique immédiatement à l'Agence et à la Commission 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 d'évaluations et les recommandations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments, institué en vertu de l'article 26.

4. Afin que le rapport bénéfice/risque puisse être évalué en permanence, l'Agence 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'Agence peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de fournir une copie de son dossier permanent du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet ladite copie dans un délai maximal de sept jours suivant la réception de la demande.»

8) L'article 18 est modifié comme suit:

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

«1. Dans le cas de médicaments fabriqués dans l'Union, les autorités chargées de la surveillance de la fabrication sont les autorités compétentes de l'État membre ou des États membres qui ont délivré l'autorisation de fabrication visée à l'article 40, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE pour le médicament concerné.»

b) Au paragraphe 2, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Dans le cas de médicaments importés de pays tiers, les autorités chargées de la surveillance des importations sont les autorités compétentes de l'État membre ou des États membres qui ont délivré à l'importateur l'autorisation visée à l'article 40, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, à moins que des accords appropriés aient été passés entre l'Union et le pays exportateur 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 l'Union.»

c) Le paragraphe suivant est ajouté:

«3. Les autorités exerçant le contrôle de pharmacovigilance sont les autorités compétentes de l'État membre où se trouve le dossier permanent du système de pharmacovigilance.»

9) L'article 19 est modifié comme suit:

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

«1. Les autorités chargées de la surveillance de la fabrication et des importations ont la responsabilité de vérifier, pour le compte de l'Union, que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou le fabricant ou l'importateur établi sur le territoire de l'Union satisfait aux exigences en matière de fabrication et d'importation, fixées aux titres IV et XI de la directive 2001/83/CE.

Les autorités chargées du contrôle de pharmacovigilance ont la responsabilité de vérifier, pour le compte de l'Union, que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament satisfait aux exigences en matière de pharmacovigilance, fixées aux titres IX et XI de la directive 2001/83/CE. Elles peuvent, si elles l'estiment nécessaire, effectuer des inspections de phar-

macovigilance préalablement à l'autorisation de mise sur le marché pour vérifier l'exactitude et la bonne mise en œuvre du système de pharmacovigilance tel que présenté par le demandeur à l'appui de sa demande.»

b) Au paragraphe 3, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«L'inspection est effectuée par des inspecteurs des États membres possédant les qualifications appropriées. Ceux-ci peuvent être accompagnés d'un rapporteur ou d'un expert désigné par le comité visé au paragraphe 2. Le rapport des inspecteurs est communiqué par voie électronique à la Commission, aux États membres et à l'Agence.»

10) L'article 20 est modifié comme suit:

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

«3. Sur avis de l'Agence, la Commission adopte les mesures provisoires nécessaires, qui sont d'application immédiate.

Une décision définitive à l'égard du médicament concerné est adoptée dans les six mois, conformément à la procédure réglementaire visée à l'article 87, paragraphe 2.

La Commission peut également adopter une décision adressée aux États membres en application de l'article 127 bis de la directive 2001/83/CE.»

b) Les paragraphes suivants sont ajoutés:

«8. Nonobstant les paragraphes 1 à 7 du présent article, les procédures de l'Union prévues à l'article 31 et à l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE, selon le cas, s'appliquent lorsque la raison pour laquelle l'État membre ou la Commission envisage de prendre des décisions ou mesures visées au présent article est fondée sur l'évaluation des informations relatives aux activités de pharmacovigilance.

9. Par dérogation aux paragraphes 1 à 7 du présent article, lorsqu'une procédure prévue par les articles 31 ou 107 *decies* à 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE concerne une série de médicaments ou une classe thérapeutique, les médicaments autorisés conformément au présent règlement et qui appartiennent à cette série ou à cette classe sont uniquement inclus dans la procédure de l'article 31 ou des articles 107 *decies* à 107 *duodecies* de ladite directive.»

11) Le chapitre 3 du titre II est remplacé par le texte suivant:

«CHAPITRE 3

**PHARMACOVIGILANCE**

*Article 21*

1. Les obligations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché énoncées à l'article 104 de la directive 2001/83/CE s'appliquent aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain autorisés conformément au présent règlement.

Sans préjudice des paragraphes 2, 3 et 4 du présent article et par dérogation aux dispositions de l'article 104, paragraphe 3, point c) de la directive 2001/83/CE, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 2 juillet 2012 ne sont pas tenus de mettre en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament.

2. L'Agence 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), de la directive 2001/83/CE, si elle redoute que les risques en cause modifient le rapport bénéfice/risque d'un médicament autorisé. Dans ce contexte, l'Agence oblige également le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à lui communiquer 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, notifiée par écrit, et elle spécifie les délais fixés pour la soumission de la description détaillée du système de gestion des risques.

3. L'Agence 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 et de l'avis de l'Agence, la Commission retire ou confirme l'obligation. Si la Commission confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée 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 9, paragraphe 4, point c) bis).

*Article 22*

Les obligations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché, énoncées à l'article 106 bis, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, et les obligations des États membres, de l'Agence et de la Commission, énoncées aux paragraphes 2, 3 et 4 dudit article, s'appliquent aux avis de sécurité visés à l'article 57, paragraphe 1, point e), du présent règlement

concernant les médicaments à usage humain autorisés conformément au présent règlement.

*Article 23*

1. L'Agence, en collaboration avec les États membres, établit, tient à jour et rend publique une liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Cette liste mentionne le nom et les substances actives:

- a) des médicaments autorisés dans l'Union qui contiennent une nouvelle substance active qui, au 1<sup>er</sup> janvier 2011, n'était contenue dans aucun médicament autorisé dans l'Union;
- b) de tout médicament biologique non couvert par le point a) qui était autorisé après le 1<sup>er</sup> janvier 2011.

2. Sur demande de la Commission et après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, les médicaments autorisés conformément au présent règlement et soumis aux conditions visées à l'article 9, paragraphe 4, points c), c) bis), c) ter) et c) quater) ou à l'article 10 bis, à l'article 14, paragraphes 7 et 8, et à l'article 21, paragraphe 2, peuvent également figurer sur la liste.

Sur demande d'une autorité nationale compétente et après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, les médicaments autorisés conformément à la directive 2001/83/CE, soumis aux conditions visées aux articles 21 bis, 22, 22 bis et 104 bis de ladite directive, peuvent également figurer sur la liste.

3. La liste comporte un lien électronique vers les informations sur le produit et vers le résumé du plan de gestion des risques.

4. L'Agence supprime un médicament de la liste cinq ans après la date de référence de l'Union visée à l'article 107 quater, paragraphe 5, de la directive 2001/83/CE.

Toutefois, la Commission ou l'autorité nationale compétente, selon le cas, peut sur recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, prolonger cette période jusqu'au moment où elle estime que les conditions visées à l'article 14 bis et à l'article 21, paragraphe 2, du présent règlement ou à l'article 22 ter et à l'article 104 bis de la directive 2001/83/CE ont été remplies.

5. En ce qui concerne les médicaments figurant sur cette liste, le résumé des caractéristiques du produit et la notice comportent la mention suivante: "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Cette mention est précédée d'un symbole noir, qui est choisi par la Commission sur recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance avant le 2 janvier 2012, et elle est suivie d'une phrase explicative standard appropriée.

#### Article 24

1. L'Agence met en place et gère, en collaboration avec les États membres et la Commission, une base de données et un réseau de traitement de données (ci-après dénommés "base de données Eudravigilance") en vue de rassembler des informations sur la pharmacovigilance des médicaments autorisés dans l'Union et de permettre aux autorités compétentes d'y avoir accès simultanément et de les partager.

La base de données Eudravigilance contient des informations sur les effets indésirables suspectés survenant chez l'homme en cas d'utilisation du médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, ainsi que lors de toute utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, et sur ceux constatés lors d'études postautorisation portant sur le médicament en question ou liés à une exposition professionnelle.

2. L'Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission, définit les spécifications fonctionnelles de la base de données Eudravigilance et établit le calendrier de leur mise en œuvre.

L'Agence élabore un rapport annuel sur la base de données Eudravigilance et le transmet au Parlement européen, au Conseil et à la Commission. Le premier rapport annuel est établi pour le 2 janvier 2013.

Le conseil d'administration de l'Agence, sur la base d'un rapport d'audit indépendant qui tient compte des recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, confirme et annonce quand la base de données Eudravigilance est pleinement opérationnelle et quand le système remplit les spécifications fonctionnelles établies conformément au premier alinéa.

Toute modification importante de la base de données Eudravigilance et de ses spécifications fonctionnelles tient compte des recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

La base de données Eudravigilance est pleinement accessible aux autorités compétentes des États membres, ainsi qu'à l'Agence et à la Commission. Elle est également accessible aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans la mesure nécessaire pour leur permettre de s'acquitter de leurs obligations en matière de pharmacovigilance.

L'Agence veille à ce que les professionnels de la santé et le public disposent de niveaux d'accès appropriés à la base de données Eudravigilance, tout en garantissant la protection des données à caractère personnel. L'Agence collabore avec toutes les parties prenantes, y compris les instituts de recherche, les professionnels de la santé et les associations de patients et de consommateurs, en vue de définir le "niveau d'accès approprié" à la base de données Eudravigilance pour les professionnels de la santé et le public.

Les données contenues dans la base de données Eudravigilance sont accessibles au public sous un format agrégé, avec des indications quant à la façon de les interpréter.

3. Il appartient à l'Agence, en collaboration soit avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit avec l'État membre qui a transmis à la base de données Eudravigilance une notification individuelle d'effets indésirables suspectés, de mettre en œuvre des procédures qui garantissent la qualité et l'intégrité des informations rassemblées dans la base de données Eudravigilance.

4. Les notifications individuelles d'effets indésirables suspectés et les rapports de suivi communiqués à la base de données Eudravigilance par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont transmis par voie électronique, dès réception, à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel les effets se sont produits.

#### Article 25

L'Agence élabore, en collaboration avec les États membres, des formulaires standards structurés mis en ligne pour la notification d'effets indésirables suspectés par les professionnels de la santé et par les patients, conformément aux dispositions visées à l'article 107 bis de la directive 2001/83/CE.

#### Article 25 bis

L'Agence, en collaboration avec les autorités nationales compétentes et la Commission, met en place et gère un répertoire des rapports périodiques actualisés de sécurité (ci-après dénommé "répertoire") et des rapports d'évaluation correspondants afin qu'ils soient pleinement et en permanence accessibles à la Commission, aux autorités nationales compétentes, au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, au comité des médicaments à usage humain et au groupe de coordination visé à l'article 27 de la directive 2001/83/CE (ci-après dénommé "groupe de coordination").

L'Agence, en collaboration avec les autorités nationales compétentes et la Commission, et après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, définit les spécifications fonctionnelles du répertoire.

Le conseil d'administration de l'Agence, sur la base d'un rapport d'audit indépendant qui tient compte des recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, confirme et annonce quand le répertoire est pleinement opérationnel et quand il remplit les spécifications fonctionnelles établies conformément au deuxième alinéa.

Toute modification importante du répertoire et de ses spécifications fonctionnelles tient toujours compte des recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

#### Article 26

1. L'Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission, met en place et gère un portail web européen sur les médicaments pour la diffusion d'informations sur les médicaments autorisés dans l'Union. Au moyen de ce portail, l'Agence rend publiques, à tout le moins, les informations suivantes:

- a) les noms des membres des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, points a) et a bis), du présent règlement et ceux des membres du groupe de coordination, ainsi que leurs qualifications professionnelles et les déclarations visées à l'article 63, paragraphe 2, du présent règlement;
- b) les ordres du jour et les procès-verbaux de chaque réunion des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, points a) et a bis), du présent règlement et du groupe de coordination en ce qui concerne les activités de pharmacovigilance;
- c) un résumé des plans de gestion des risques relatifs à des médicaments autorisés en vertu du présent règlement;
- d) la liste des médicaments visée à l'article 23 du présent règlement;
- e) une liste des lieux, dans l'Union, où sont tenus les dossiers permanents du système de pharmacovigilance, ainsi que les coordonnées des personnes à contacter pour obtenir des informations en matière de pharmacovigilance, pour tous les médicaments autorisés dans l'Union;
- f) des informations sur la façon de notifier aux autorités nationales compétentes tout effet indésirable suspecté de médicaments, ainsi que les formulaires standard structurés visés à l'article 25 pour la notification en ligne par les patients et les professionnels de la santé, y compris des liens vers les sites web nationaux;
- g) les dates de référence pour l'Union et la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, établis conformément à l'article 107 *quater* de la directive 2001/83/CE;
- h) les protocoles et les résumés accessibles au public des résultats des études de sécurité postautorisation visées aux articles 107 *quindécies* et 107 *septdécies* de la directive 2001/83/CE;
- i) le lancement de la procédure prévue aux articles 107 *decies* à 107 *duodécies* de la directive 2001/83/CE, les substances actives ou les médicaments concernés et le problème traité, toutes les auditions publiques tenues en vertu de cette procédure et tous les renseignements sur la façon de communiquer des informations et de participer à des auditions publiques;
- j) les conclusions d'évaluations, les recommandations, les avis, les approbations et les décisions adoptés par les comités visés à l'article 56, paragraphe 1, points a) et a bis), du présent règlement et par le groupe de coordination, les autorités nationales compétentes et la Commis-

sion dans le cadre des procédures prévues par les articles 28, 28 bis et 28 *ter* du présent règlement et par le titre IX, chapitre 3, sections 2 et 3 et chapitre 4 de la directive 2001/83/CE.

2. Avant le lancement de ce portail et lors des réexamens ultérieurs, l'Agence consulte les parties concernées, dont des associations de patients et de consommateurs, des professionnels de la santé et des représentants de l'industrie.

#### Article 27

1. L'Agence surveille certaines publications médicales à la recherche de notifications de cas d'effets indésirables suspectés liés à des médicaments contenant certaines substances actives. Elle publie la liste des substances actives surveillées, ainsi que des publications médicales faisant l'objet de la veille bibliographique.

2. L'Agence introduit dans la base de données Eudravigilance les informations pertinentes tirées des publications médicales sélectionnées.

3. L'Agence élabore, en consultation avec la Commission, les États membres et les parties intéressées, un guide détaillé concernant la veille bibliographique des publications médicales et la saisie des informations pertinentes dans la base de données Eudravigilance.

#### Article 28

1. Les obligations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché et des États membres, telles qu'elles sont énoncées aux articles 107 et 107 bis de la directive 2001/83/CE, s'appliquent à l'enregistrement et à la notification des effets indésirables suspectés des médicaments à usage humain qui ont été autorisés conformément au présent règlement.

2. Les obligations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché, telles qu'elles sont énoncées à l'article 107 *ter* de la directive 2001/83/CE, et les procédures prévues par les articles 107 *ter* et 107 *quater* de ladite directive s'appliquent à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, à la fixation de dates de référence pour l'Union et aux modifications de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour les médicaments à usage humain qui ont été autorisés conformément au présent règlement.

S'agissant des autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 2 juillet 2012 qui ne comportent pas de condition spécifique concernant la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, leurs titulaires communiquent lesdits rapports selon les dispositions de l'article 107 *quater*, paragraphe 2, deuxième alinéa, de ladite directive jusqu'à ce qu'une autre fréquence ou d'autres dates de soumission des rapports soient spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ou soient déterminées en application de l'article 107 *quater* de ladite directive.

3. L'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité est effectuée par un rapporteur nommé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Le rapporteur travaille en étroite collaboration avec le rapporteur nommé par le comité des médicaments à usage humain ou avec l'État membre de référence pour les médicaments concernés.

Le rapporteur rédige un rapport d'évaluation dans les soixante jours à compter de la réception du rapport périodique actualisé de sécurité et le transmet à l'Agence et aux membres du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. L'Agence transmet ce rapport au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans les trente jours à compter de la réception du rapport d'évaluation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les membres du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peuvent présenter des observations à l'Agence et au rapporteur.

Dans les quinze jours qui suivent la réception des observations visées au troisième alinéa, le rapporteur actualise son rapport d'évaluation en tenant compte de toutes les observations faites 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 et les transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

4. Lorsque le rapport d'évaluation recommande des mesures concernant l'autorisation de mise sur le marché, dans les trente jours à compter de la réception du rapport du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain examine ledit rapport et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché concernée, assorti d'un calendrier de mise en œuvre dudit avis. 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 divergences, ainsi que la recommandation.

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 l'autorisation de mise sur le marché. L'article 10 du présent règlement s'applique à l'adoption de cette décision. 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 directive 2001/83/CE.

5. Dans le cas d'une évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché conformément à l'article 107 sexies, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, dont une au moins a été délivrée en application du présent règlement, la procédure visée aux articles 107 sexies et 107 octies de ladite directive s'applique.

6. Les recommandations, avis et décisions finals visés aux paragraphes 3 à 5 du présent article sont mis à la disposition du public sur le portail web européen sur les médicaments visé à l'article 26.

#### Article 28 bis

1. En ce qui concerne les médicaments à usage humain autorisés en vertu du présent règlement, l'Agence, en collaboration avec les États membres, prend les mesures suivantes:

- a) elle surveille les résultats des mesures de réduction au minimum des risques prévus dans les plans de gestion des risques, ainsi que des conditions visées à l'article 9, paragraphe 4, points c), c bis), c ter) et c quater), ou à l'article 10 bis, paragraphe 1, points a) et b), et à l'article 14, paragraphes 7 et 8;
- b) elle évalue les mises à jour du système de gestion des risques;
- c) elle surveille les informations consignées dans la base de données Eudravigilance afin de déterminer si des risques nouveaux sont apparus ou si les risques existants ont changé et si le rapport bénéfice/risque des médicaments s'en est trouvé modifié.

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'adoption de toute mesure ultérieure relative à l'autorisation de mise sur le marché sont effectuées dans un délai adapté à l'ampleur et à la gravité du problème.

3. L'Agence, et 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.

#### Article 28 ter

1. Pour les études de sécurité postautorisation non interventionnelles concernant des médicaments à usage humain autorisés conformément au présent règlement et qui remplissent une des exigences énoncées aux articles 10 et 10 bis du présent règlement, la procédure visée à l'article 107 quaterdecies, paragraphes 3 à 7, aux articles 107 quindecies à 107 septdecies, et à l'article 107 octodecies, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE s'applique.

2. Lorsque, en vertu de la procédure visée au paragraphe 1 du présent article, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet des recommandations tendant à la modification, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché, le comité des médicaments à usage humain rend un avis en tenant compte des recommandations et la Commission adopte une décision conformément à l'article 10.

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 divergences, ainsi que la recommandation.

#### Article 28 quater

1. L'Agence collabore avec l'Organisation mondiale de la santé pour ce qui concerne la pharmacovigilance et prend les mesures nécessaires pour lui communiquer sans délai les informations appropriées et suffisantes relatives aux actions entreprises dans l'Union qui peuvent affecter la protection de la santé publique dans les pays tiers.

L'Agence met rapidement à la disposition de l'Organisation mondiale de la santé toutes les notifications d'effets indésirables suspectés qui sont survenus dans l'Union.

2. L'Agence et l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies échangent les informations reçues sur les abus médicamenteux, y compris les informations relatives aux drogues illicites.

#### Article 28 quinquies

Sur demande de la Commission, l'Agence participe, en collaboration avec les États membres, à des travaux d'harmonisation et de normalisation internationales de mesures techniques liées à la pharmacovigilance.

#### Article 28 sexies

L'Agence et les États membres coopèrent pour définir en permanence des systèmes de pharmacovigilance capables de satisfaire à des normes élevées en matière de protection de la santé publique, et ce pour tous les médicaments, quels que soient leurs modes d'autorisation de mise sur le marché, en ce compris le recours à des collaborations afin d'utiliser au mieux les ressources disponibles au sein de l'Union.

#### Article 28 septies

L'Agence réalise des audits réguliers indépendants de ses activités en matière de pharmacovigilance et rend compte des résultats à son conseil d'administration tous les deux ans.

#### Article 29

La Commission rend public un rapport sur l'exécution des activités de pharmacovigilance par l'Agence le 2 janvier 2014 au plus tard, et tous les trois ans par la suite.»

12) L'article 56, paragraphe 1, est modifié comme suit:

a) Le point suivant est ajouté:

«a bis) du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, chargé de présenter des recommandations au comité des médicaments à usage humain et au groupe de coordination sur toute question relative aux activités de pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain, et sur les systèmes de gestion des risques, et chargé de contrôler l'efficacité de ces systèmes de gestion des risques;»

b) Le point f) est remplacé par le texte suivant:

«f) d'un secrétariat, qui fournit une assistance technique, scientifique et administrative aux comités et assure une coordination adéquate de leurs travaux, et qui fournit une assistance technique et administrative au groupe de coordination et assure une coordination adéquate de ses travaux avec les comités;»

13) L'article 57 est modifié comme suit:

a) Au paragraphe 1, les points c) à f) sont remplacés par le texte suivant:

«c) coordonner la surveillance des médicaments à usage humain autorisés dans l'Union et donner des conseils sur les mesures nécessaires pour garantir une utilisation sûre et efficace de ces médicaments à usage humain, en particulier en coordonnant l'évaluation et la mise en œuvre des obligations et des systèmes de pharmacovigilance et le contrôle de cette mise en œuvre;

d) assurer la collecte et la diffusion d'informations sur les effets indésirables suspectés des médicaments à usage humain autorisés dans l'Union par la mise en place d'une base de données consultable en permanence par tous les États membres;

e) assister les États membres dans la communication rapide aux professionnels de la santé d'informations relatives aux questions de pharmacovigilance et coordonner les avis de sécurité des autorités nationales compétentes;

f) assurer une diffusion appropriée auprès du public d'informations relatives aux questions de pharmacovigilance, notamment en créant et en gérant un portail web européen sur les médicaments;»

b) Au paragraphe 2, l'alinéa suivant est inséré après le premier alinéa:

«En vue d'assurer le bon fonctionnement de la base de données, l'Agence établit et tient à jour une liste de tous les médicaments à usage humain autorisés dans l'Union. À cet effet, les mesures suivantes sont prises:

a) l'Agence rend public, le 2 juillet 2011 au plus tard, un format pour la transmission, par voie électronique, d'informations relatives aux médicaments à usage humain;

b) les titulaires d'autorisations de mise sur le marché communiquent, par voie électronique, à l'Agence, le 2 juillet 2012 au plus tard, des informations relatives à tous les médicaments à usage humain autorisés ou enregistrés dans l'Union, en utilisant le format visé au point a);

c) à partir de la date visée au point b), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché informent l'Agence de toute nouvelle autorisation, ou de toute autorisation de mise sur le marché modifiée, délivrée dans l'Union, en utilisant le format visé au point a).»

14) L'article suivant est ajouté:

«Article 61 bis

1. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance se compose:

a) d'un membre et d'un membre suppléant désignés par chaque État membre, conformément au paragraphe 3 du présent article;

b) de six membres désignés par la Commission, en vue d'assurer au comité la compétence spécialisée utile, notamment en pharmacologie clinique et en pharmaco-épidémiologie, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt;

c) d'un membre et d'un membre suppléant désignés par la Commission, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt, après avis du Parlement européen, afin de représenter les professionnels de la santé;

d) d'un membre et d'un membre suppléant désignés par la Commission, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt, après avis du Parlement européen, afin de représenter les organisations de patients.

Les membres suppléants représentent les membres et votent à leur place en leur absence. Les suppléants visés

au point a) peuvent être nommés rapporteurs conformément à l'article 62.

2. Un État membre peut déléguer à un autre État membre toute tâche qui lui incombe au sein du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Chaque État membre ne peut représenter plus d'un autre État membre.

3. Les membres et les membres suppléants du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance sont nommés sur la base de leur compétence utile en matière de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments à usage humain, de manière à assurer le niveau le plus élevé de compétence spécialisée et un large éventail de compétences utiles dans le domaine concerné. À cette fin, les États membres se concertent avec le conseil d'administration et la Commission afin d'assurer que la composition définitive du comité couvre les domaines scientifiques correspondant aux missions assignées à ce comité.

4. Les membres et les membres suppléants du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance sont nommés pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois et renouvelé par la suite suivant les procédures visées au paragraphe 1. Le comité élit son président parmi ses membres pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois.

5. L'article 61, paragraphes 3, 4, 6, 7 et 8 s'applique au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

6. Le mandat du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance couvre tous les aspects de la gestion des risques de l'utilisation des médicaments à usage humain, y compris la détection, l'évaluation, la réduction des risques d'effets indésirables et la communication sur ces risques, en tenant dûment compte des effets thérapeutiques des médicaments à usage humain, ainsi que la conception et l'évaluation d'études de sécurité postautorisation, et l'audit des systèmes de pharmacovigilance.»

15) L'article 62 est modifié comme suit:

a) Le paragraphe 1 est modifié comme suit:

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

«Lorsque, en application du présent règlement, un des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, est chargé d'évaluer un médicament à usage humain, il désigne un de ses membres pour agir en qualité de rapporteur en tenant compte des compétences disponibles dans l'État membre en question. Le comité concerné peut désigner un second membre comme corapporteur.

Un rapporteur nommé à cet effet par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance travaille en étroite collaboration avec le rapporteur nommé par le comité des médicaments à usage humain ou avec l'État membre de référence pour le médicament à usage humain concerné.»

ii) Le quatrième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«En cas de demande de réexamen d'un de ses avis, lorsque la législation de l'Union prévoit cette possibilité, le comité concerné nomme un rapporteur et, le cas échéant, un corapporteur différents de ceux qui ont été désignés pour l'avis initial. La procédure de réexamen ne peut porter que sur des points de l'avis identifiés au préalable par le demandeur et ne peut être fondée que sur les données scientifiques qui étaient disponibles au moment où le comité a adopté l'avis initial. Le demandeur peut demander que le comité consulte un groupe scientifique consultatif dans le cadre du réexamen.»

b) Au paragraphe 2, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Les États membres transmettent à l'Agence le nom d'experts nationaux possédant une expérience confirmée dans l'évaluation des médicaments à usage humain et qui, en tenant compte de l'article 63, paragraphe 2, seraient disponibles pour participer à des groupes de travail ou groupes scientifiques consultatifs des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, en indiquant leurs qualifications et leurs domaines spécifiques de compétence.»

c) Au paragraphe 3, l'alinéa suivant est ajouté:

«Les premier et deuxième alinéas s'appliquent également aux travaux des rapporteurs au sein du groupe de coordination pour l'accomplissement des tâches qui incombent à ce dernier conformément aux articles 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *duodecies* et 107 *octodecies* de la directive 2001/83/CE.»

16) L'article 64, paragraphe 2, est modifié comme suit:

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

«b) d'assurer la gestion de l'ensemble des ressources de l'Agence nécessaires à la conduite des activités des comités visés à l'article 56, paragraphe 1, y compris la mise à leur disposition d'un soutien scientifique et

technique approprié, et à la mise à disposition d'un soutien technique approprié au groupe de coordination;»

b) Le point d) est remplacé par le texte suivant:

«d) d'assurer une coordination adéquate entre les comités visés à l'article 56, paragraphe 1, et, le cas échéant, entre les comités et le groupe de coordination;»

17) À l'article 66, point g), les termes «article 67» sont remplacés par les termes «article 68».

18) L'article 67 est modifié comme suit:

a) Au paragraphe 3, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Les recettes de l'Agence se composent de la contribution de l'Union et des redevances versées par les entreprises pour l'obtention et le maintien d'autorisations de mise sur le marché de l'Union et pour les autres services assurés par l'Agence ou le groupe de coordination en ce qui concerne l'exécution des tâches qui lui incombent en application des articles 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *duodecies* et 107 *octodecies* de la directive 2001/83/CE.»

b) Le paragraphe 4 est remplacé par le texte suivant:

«4. Les activités liées à la pharmacovigilance, au fonctionnement des réseaux de communication et à la surveillance du marché sont placées sous le contrôle permanent du conseil d'administration afin de garantir l'indépendance de l'Agence. Cette disposition ne fait pas obstacle à la perception par l'Agence de redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour l'exécution de ces activités par l'Agence, à condition que son indépendance soit rigoureusement garantie.»

19) L'article 82, paragraphe 3, est remplacé par le texte suivant:

«3. Sans préjudice du caractère unique et lié à l'Union du contenu des documents visés à l'article 9, paragraphe 4, points a) à d), et à l'article 34, paragraphe 4, points a) à e), le présent règlement ne s'oppose pas à l'utilisation de deux ou plusieurs modèles commerciaux pour un même médicament à usage humain couvert par une même autorisation de mise sur le marché.»

20) À l'article 83, paragraphe 6, la deuxième phrase est remplacée par le texte suivant:

«L'article 28, paragraphes 1 et 2, s'applique par analogie.»

21) Les articles suivants sont insérés:

«Article 87 bis

Afin d'harmoniser l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le présent règlement, la Commission adopte des mesures d'application, comme le prévoit l'article 108 de la directive 2001/83/CE, couvrant les domaines suivants:

- a) le contenu et la gestion du dossier permanent du système de pharmacovigilance tenu par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- b) les exigences minimales du système de qualité applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance par l'Agence;
- 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 applicables à la surveillance des données contenues dans la base de données Eudravigilance dans le but de déceler tout risque nouveau ou modifié;
- e) le format et le contenu de la notification par voie électronique des effets indésirables suspectés par les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché;
- f) le format et le contenu des rapports électroniques périodiques actualisés de sécurité et des plans de gestion des risques;
- g) le format des protocoles, résumés et rapports finals des études de sécurité postautorisation.

Ces mesures tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance et, au besoin, font l'objet de révisions pour tenir compte des progrès techniques et scientifiques. Ces mesures sont arrêtées conformément à la procédure réglementaire visée à l'article 87, paragraphe 2.

Article 87 ter

1. Le pouvoir d'adopter les actes délégués visés à l'article 10 ter est conféré à la Commission pour une période de cinq ans à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2011. La Commission présente 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 87 quater.

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 conditions énoncées aux articles 87 quater et 87 quinquies.

Article 87 quater

1. La délégation de pouvoir visée à l'article 10 ter peut être révoquée à tout moment par le Parlement européen ou par 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 de pouvoir précisée dans ladite décision. Elle prend effet immédiatement ou à une date ultérieure qu'elle précise. Elle ne porte pas atteinte à la validité des actes délégués qui sont déjà en vigueur. Elle est publiée au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 87 quinquies

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

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 du délai précité à condition que le Parlement européen et le Conseil aient informé la Commission qu'ils n'ont pas l'intention de soulever des objections.

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

*Article 2***Modifications du règlement (CE) n° 1394/2007**

À l'article 20 du règlement (CE) n° 1394/2007, le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant:

«3. Le directeur exécutif de l'Agence assure une coordination appropriée entre le comité des thérapies innovantes et les autres comités de l'Agence, en particulier le comité des médicaments à usage humain, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance et le comité des médicaments orphelins, leurs groupes de travail et tout autre groupe scientifique consultatif.»

*Article 3***Dispositions transitoires**

1. 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 directive 2010/84/UE, qui s'applique aux médicaments à usage humain autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004 en vertu de l'article 21 du règlement (CE) n° 726/2004, tel que modifié par le présent règlement, de tenir à jour et de mettre à disposition sur demande un dossier permanent du système de pharmacovigilance pour un ou plusieurs médicaments à usage humain, s'applique aux autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 2 juillet 2012:

- a) à partir de la date de renouvellement de ces autorisations; ou
- b) à partir de l'expiration d'une période de trois ans à compter du 2 juillet 2012,

le premier de ces événements étant retenu.

2. La procédure prévue aux articles 107 *quaterdecies* à 107 *octodecies* de la directive 2001/83/CE telle que modifiée par la directive 2010/84/UE, qui s'applique en vertu de l'article 28 *ter* du règlement (CE) n° 726/2004, tel que modifié par le présent règlement, s'applique uniquement aux études qui ont commencé après le 2 juillet 2012.

3. L'obligation faite à l'Agence en vertu de l'article 28 *quater*, paragraphe 1, deuxième alinéa, du règlement (CE) n° 726/2004 tel que modifié par le présent règlement, s'applique dès que le conseil d'administration a annoncé que la base de données Eudravigilance est pleinement opérationnelle.

*Article 4***Entrée en vigueur et application**

Le présent règlement entre en vigueur le jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il est applicable à partir du 2 juillet 2012.

Fait à Strasbourg, le 15 décembre 2010.

*Par le Parlement européen*

*Le président*

J. BUZEK

*Par le Conseil*

*Le président*

O. CHASTEL