

FR

FR

FR



COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

Bruxelles, le 10.12.2008

COM(2008) 664 final

2008/0257 (COD)

Proposition de

RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

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

{SEC(2008) 2670}

{SEC(2008) 2671}

EXPOSÉ DES MOTIFS

1. CONTEXTE DE LA PROPOSITION

1.1. Motifs et objectifs de la proposition

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

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

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

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

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

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

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

1.2. Contexte général

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

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

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

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

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

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

¹ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

² JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

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

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

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

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

2. CONSULTATION DES PARTIES INTERESSEES ET EVALUATION D'IMPACT

2.1. Consultation des parties intéressées

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

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

2.2. Évaluation d'impact

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

L'évaluation d'impact parvient à la conclusion que le système européen de pharmacovigilance rendu plus clair, plus efficace et de meilleure qualité par des modifications du cadre juridique communautaire existant permettra d'améliorer considérablement la santé publique et se traduira par une réduction générale des coûts pour le secteur pharmaceutique de l'UE.

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

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

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

3. ÉLÉMENTS JURIDIQUES DE LA PROPOSITION

3.1. Résumé de l'action proposée

Les éléments essentiels des propositions peuvent se résumer comme suit:

Des rôles et des responsabilités clairement définis

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

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

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

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

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

Transparence et communication

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Notification des effets indésirables observés

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2. Base juridique

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

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

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

3.3. Principe de subsidiarité

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

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

3.4. Principe de proportionnalité

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

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

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

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

3.5. Choix des instruments

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

4. INCIDENCE BUDGETAIRE

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

5. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

5.1. Simplification

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

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

5.2. Espace économique européen

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

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

Proposition de

RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

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

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

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

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

vu la proposition de la Commission⁸,

vu l'avis du Comité économique et social européen⁹,

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

considérant ce qui suit:

- (1) Le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments¹¹ instaure une procédure d'autorisation de mise sur le marché à l'échelle de la Communauté (appelée «procédure centralisée») pour certaines catégories de médicaments, fixe des règles pour la pharmacovigilance de ces médicaments et institue l'Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée «l'Agence»).
- (2) Les règles de pharmacovigilance sont nécessaires à la protection de la santé publique car elles permettent de détecter, d'évaluer et de prévenir les effets indésirables des médicaments mis sur le marché de la Communauté, dans la mesure où le profil de sécurité des médicaments n'est connu dans son intégralité qu'après la commercialisation des produits.
- (3) Au vu de l'expérience acquise et après l'évaluation, par la Commission, du système communautaire de pharmacovigilance, il apparaît clairement que des mesures s'imposent en vue d'améliorer la mise en œuvre des règles communautaires de pharmacovigilance applicables aux médicaments à usage humain.

⁸ JO C , p. .

⁹ JO C , p. .

¹⁰ JO C , p. .

¹¹ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

- (4) 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 du réseau communautaire de traitement et de bases de données en matière de pharmacovigilance (ci-après dénommé «la base de données Eudravigilance») et la coordination des avertissements de sécurité des États membres.
- (5) Afin que toutes les autorités compétentes puissent simultanément recevoir des informations sur la pharmacovigilance de médicaments à usage humain autorisés dans la Communauté, 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 pas imposer aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de nouvelles obligations de déclaration. La base de données devrait être pleinement 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.
- (6) Afin d'accroître la transparence dans les questions de pharmacovigilance, un portail web européen sur la sécurité des médicaments devrait être créé et géré par l'Agence.
- (7) Afin d'assurer la disponibilité de l'expertise et des ressources nécessaires aux évaluations en matière de pharmacovigilance au niveau communautaire, il y a lieu de créer, au sein de l'Agence, un nouveau comité scientifique, le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Ce comité devrait être composé d'experts scientifiques indépendants compétents en matière de sécurité des médicaments, notamment pour ce qui est de la détection, de l'évaluation et de la réduction des risques, de la communication sur les risques, ainsi que de la conception d'études de sécurité post-autorisation et de l'examen du système de pharmacovigilance.
- (8) Les dispositions afférentes aux comités scientifiques de l'Agence, énoncées dans le règlement (CE) n° 726/2004, doivent s'appliquer au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.
- (9) Afin d'assurer, dans l'ensemble de la Communauté, des réponses harmonisées aux préoccupations concernant la sécurité des médicaments à usage humain, le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance doit apporter son concours au comité des médicaments à usage humain et au 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 humain¹², sur toute question relative à la pharmacovigilance des médicaments à usage humain. Toutefois, par souci de cohérence et pour assurer la continuité des évaluations, la responsabilité finale de l'évaluation du rapport risque/bénéfice des médicaments à usage humain doit continuer d'incomber au comité des médicaments à usage humain de l'Agence et aux autorités responsables de l'octroi des autorisations de mise sur le marché.

¹² JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

- (10) 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.
- (11) Dans un souci de protection de la santé publique, il convient d'assurer le financement adéquat des activités de l'Agence en matière de pharmacovigilance. À cet effet, il y a lieu de prendre des dispositions en vue de la perception de redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché. La gestion des fonds ainsi collectés devrait être placée sous le contrôle permanent du conseil d'administration afin de garantir l'indépendance de l'Agence.
- (12) Afin de garantir le niveau de compétence technique le plus élevé et le bon fonctionnement du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, les rapporteurs qui effectuent l'évaluation de procédures communautaires de pharmacovigilance, de rapports périodiques actualisés de sécurité, de protocoles d'études de sécurité post-autorisation et de systèmes de gestion des risques devraient être rémunérés par l'Agence.
- (13) Des dispositions devraient être arrêtées pour que l'Agence perçoive des redevances en ce qui concerne les activités du groupe de coordination au sein du système communautaire de pharmacovigilance, telles que définies par la directive 2001/83/CE, et pour que les rapporteurs au sein de ce groupe de coordination soient rémunérés par l'Agence.
- (14) Afin de garantir la collecte de toutes autres données nécessaires sur la sécurité des médicaments autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004, la Commission devrait être habilitée à exiger, au moment de l'octroi de l'autorisation ou ultérieurement, du titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'il réalise des études de sécurité post-autorisation, et cette exigence devrait faire partie des conditions de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.
- (15) Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est assortie de l'obligation de réaliser une étude de sécurité post-autorisation ou de conditions ou de restrictions concernant l'utilisation sûre et efficace du médicament, il convient que ledit médicament soit soumis à une surveillance intensive sur le marché. Il importe d'encourager les patients et les professionnels de la santé à signaler tout effet indésirable présumé de ces médicaments, dont une liste actualisée doit être tenue par l'Agence.
- (16) L'expérience a démontré le besoin de clarifier les responsabilités incombant aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché en matière de pharmacovigilance des médicaments autorisés. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché devrait être chargé de surveiller en permanence la sécurité de ses produits, d'informer les autorités de toute modification de nature à influencer sur l'autorisation de mise sur le marché et de veiller à ce que les informations relatives au médicament soient tenues à jour. Puisque l'on ne peut exclure que les médicaments soient utilisés d'une manière qui ne corresponde pas aux termes de leur autorisation de mise sur le marché, la responsabilité des titulaires doit s'étendre à toutes les informations disponibles, y compris les résultats d'essais cliniques ou d'autres études, ainsi que les notifications

d'utilisations du médicament non conformes au résumé des caractéristiques du produit. De même, il y a lieu de faire en sorte que toutes les informations pertinentes recueillies concernant la sécurité du médicament concerné soient prises en considération lors du renouvellement des autorisations de mise sur le marché.

- (17) Les publications scientifiques et médicales constituent une source importante d'informations sur les cas d'effets indésirables présumés. Actuellement, en ce qui concerne les substances actives contenues dans plusieurs médicaments, les cas signalés dans les publications le sont de façon inutilement répétitive. Afin d'accroître l'efficacité des notifications, des dispositions devraient être arrêtées pour permettre à l'Agence de surveiller une liste définie de publications pour un nombre défini de substances actives entrant dans l'utilisation de médicaments pour lesquels il existe plusieurs autorisations de mise sur le marché.
- (18) Dès lors que toutes les informations relatives aux effets indésirables de médicaments autorisés par les États membres sont directement transmises à la base de données Eudravigilance, 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, prévues par la directive 2001/83/CE, devraient donc s'appliquer aux médicaments à usage humain autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004.
- (19) 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 de la directive 2001/83/CE devraient donc s'appliquer à l'évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité concernant différents médicaments contenant la même substance active ou combinaison de ces substances, y compris les évaluations conjointes de produits autorisés au niveau national selon la procédure centralisée.
- (20) Il y a lieu de renforcer le contrôle des médicaments autorisés selon la procédure centralisée en disposant que l'autorité exerçant ce contrôle de pharmacovigilance est 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.
- (21) 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 et abrogeant le règlement (CEE) n° 339/93 du Conseil¹³.
- (22) Le règlement (CE) n° 726/2004 devrait donc être modifié en conséquence,

¹³ JO L 218 du 13.8.2008, p. 30.

ONT ARRÊTÉ 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, il est assisté par le comité consultatif 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 a *bis*) suivant est ajouté:

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

b) Les points c *bis*) et c *ter*) suivants sont ajoutés:

«c *bis*) le détail de toute mesure destinée à assurer une utilisation sûre du médicament contenu dans le système de gestion des risques et devant être imposée comme condition de l'autorisation de mise sur le marché;

c *ter*) le cas échéant, l'obligation écrite d'effectuer des études de sécurité post-autorisation ou de respecter des obligations plus rigoureuses que celles énoncées au chapitre 3 en matière d'enregistrement ou de notification des effets indésirables;»

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

«f) le rapport d'évaluation concernant les résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques, ainsi que le système de gestion des risques et 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 élabore un projet de décision concernant la demande.

Lorsqu'un projet de décision envisage l'octroi d'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*) ou c *ter*), il précise, le cas échéant, dans quels délais ces conditions doivent être remplies.

Dans les cas où le projet de décision n'est pas conforme à 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) L'article 10 *bis* suivant est ajouté:

«Article 10 bis

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

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

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

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 communique 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 et les rapports périodiques actualisés de sécurité transmis conformément au chapitre 3, ainsi que toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, et ce, au moins neuf mois avant l'échéance visée au paragraphe 1.»

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

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

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

«8. Dans des circonstances exceptionnelles et après concertation avec le demandeur, l'autorisation peut être octroyée sous réserve du respect, par celui-ci, de conditions,

concernant notamment la sécurité du médicament, la notification aux autorités compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre. Cette autorisation ne peut être octroyée que si le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure 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 est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.»

6) L'article 14 *bis* suivant est ajouté:

«Article 14 bis

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

2. L'Agence inclut les médicaments concernés par le paragraphe 1 dans la liste visée à l'article 23. Elle retire un médicament de cette liste lorsque la Commission conclut, sur la base d'un avis de l'Agence, que les conditions ont été remplies et que l'évaluation des informations résultant de l'application des conditions ou des exigences en question permet de conclure que le rapport bénéfice/risque demeure favorable.»

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

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations sur le médicament soient mises à jour d'après les connaissances scientifiques les plus récentes, y compris les recommandations et conclusions d'évaluations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur la sécurité des médicaments, institué en vertu de l'article 26.

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

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

8) L'article 18 est modifié comme suit:

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

«1. Dans le cas de médicaments à usage humain fabriqués dans la Communauté, 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 la Communauté 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 la Communauté.»

c) Le paragraphe 3 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 de système de pharmacovigilance.»

9) L'article 19 est modifié comme suit:

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

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

Sous la coordination de l'Agence, les autorités chargées du contrôle de pharmacovigilance ont la responsabilité de vérifier, pour le compte de la Communauté, que le titulaire de

l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain satisfait aux exigences en matière de pharmacovigilance, fixées aux titres IX et XI de la directive 2001/83/CE.»

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 ledit comité. Le rapport des inspecteurs est communiqué par voie électronique à la Commission, aux États membres et audit comité.»

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 peut adopter 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 visée à l'article 87, paragraphe 2.

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

b) Le paragraphe 8 suivant est ajouté:

«8. Par dérogation aux paragraphes 1 à 7 du présent article, lorsqu'une procédure prévue par les articles 31, 36 ou 107 *decies* à 107 *terdecies* 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 cette classe sont uniquement inclus dans la procédure des articles 31, 36 ou 107 *decies* à 107 *terdecies* de la directive.

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

«Chapitre 3 Pharmacovigilance

Article 21

1. Les obligations du titulaire d'une autorisation 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.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées avant le [indiquer la date précise mentionnée à l'article 3, paragraphe 2, du règlement (CE) n° .../...] ne sont toutefois tenus de mettre en œuvre le système de gestion des risques visé à l'article 104, paragraphe 3, point c), de ladite directive que s'il est satisfait aux dispositions des paragraphes 2, 3 et 4 du présent article.

2. L'Agence peut faire obligation au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché de mettre en œuvre un système de gestion des risques conformément à l'article 104,

paragraphe 3, point c), de la directive 2001/83/CE, si elle redoute que les risques en cause modifient le rapport bénéfice/risque d'un médicament autorisé. À cet effet, l'Agence exige également du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il lui communique une description détaillée du système de gestion des risques qu'il compte mettre en place pour le médicament concerné.

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

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

4. Après examen des explications fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, la Commission retire ou confirme l'obligation en cause. Si la Commission confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée de manière à y faire figurer les mesures du système de gestion des risques en tant que conditions de l'autorisation de mise sur le marché, conformément aux dispositions de l'article 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 celles des États membres, de l'Agence et de la Commission, énoncées aux paragraphes 2, 3 et 4 dudit article, s'appliquent aux avertissements de sécurité concernant les médicaments à usage humain autorisés conformément au présent règlement.

Article 23

L'Agence établit et publie une liste des médicaments à usage humain faisant l'objet d'une surveillance approfondie.

Cette liste mentionne le nom et les substances actives des médicaments autorisés conformément au présent règlement et soumis aux conditions ou obligations visées aux points c), c *bis*) et c *ter*) de l'article 9, paragraphe 4, ou à l'article 10 *bis* et à l'article 14, paragraphes 7 et 8, et des médicaments autorisés conformément à la directive 2001/83/CE qui sont visés à ses articles 21 *bis*, 22 et 22 *bis*, ainsi qu'un lien électronique vers les informations sur le produit.

L'Agence tient cette liste à jour.

Article 24

1. L'Agence met en place et gère, en collaboration avec les États membres et la Commission, un réseau de traitement et de bases de données (ci-après dénommé «la base de données Eudravigilance») en vue de rassembler des informations sur la pharmacovigilance des médicaments autorisés dans la Communauté 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 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 autre utilisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur de médication, de même que les effets indésirables constatés lors d'études portant sur le médicament en question ou après une exposition sur le lieu de travail.

2. 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, la protection des données à caractère personnel étant garantie.

Les données contenues dans la base de données Eudravigilance sont mises à la disposition du public sous un format agrégé et avec des indications quant à la façon de les interpréter.

3. Le public peut demander à consulter des notifications d'effets indésirables contenues dans la base de données Eudravigilance. Ces notifications sont communiquées dans un délai de 90 jours par l'Agence ou les autorités compétentes nationales auprès desquelles elles sont demandées, sauf si leur divulgation compromettrait l'anonymat des sujets des notifications.

Article 25

L'Agence élabore, en collaboration avec les États membres, des formulaires structurés en ligne pour la notification d'effets indésirables présumés par les professionnels de la santé et les patients.

Article 26

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

- 1) 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 visé à l'article 27 de la directive 2001/83/CE (ci-après dénommé «le groupe de coordination»), ainsi que leurs qualifications professionnelles et les déclarations faites conformément à l'article 63, paragraphe 2;
- 2) un résumé 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;
- 3) les systèmes de gestion des risques pour les médicaments autorisés en vertu du présent règlement;

- 4) la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance approfondie visée à l'article 23 du présent règlement;
- 5) une liste des endroits, dans la Communauté, où se trouvent les dossiers permanents de 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 la Communauté;
- 6) des informations sur la façon de notifier tout effet indésirable présumé de médicaments, ainsi que des formulaires standard pour la notification en ligne par les patients et les professionnels de la santé;
- 7) les dates de référence pour la Communauté et la fréquence de présentation des rapports périodiques actualisés de sécurité, établis conformément à l'article 107 *quater* de la directive 2001/83/CE;
- 8) les protocoles et les résumés accessibles au public des résultats des études de sécurité post-autorisation effectuées dans plusieurs États membres et visés aux articles 107 *sexdecies* et 107 *octodecies* de la directive 2001/83/CE;
- 9) l'ouverture de la procédure en vertu des articles 107 *decies* à 107 *terdecies* de la directive 2001/83/CE, les substances ou produits concernés et le problème traité, toutes auditions publiques tenues en vertu de cette procédure et toutes informations sur la façon de communiquer des informations et de participer à des auditions publiques;
- 10) les conclusions d'évaluations, les recommandations, les avis 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 compétentes nationales et la Commission dans le cadre des procédures prévues par les articles 28, 28 *bis* et 28 *ter* du présent règlement et par le titre IC, chapitre 3, sections 2 et 3, de la directive 2001/83/CE.

Article 27

1. L'Agence surveille certaines publications médicales à la recherche des cas d'effets indésirables, observés associés à des médicaments à usage humain contenant certaines substances actives. Elle publie la liste des substances actives surveillées, ainsi que des publications faisant l'objet de la veille bibliographique.
2. L'Agence introduit dans la base de données Eudravigilance les informations pertinentes tirées des publications 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 présumés 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* s'appliquent donc à la présentation des rapports périodiques actualisés de sécurité, à la fixation de dates de référence pour la Communauté et aux modifications de la fréquence de présentation 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 [indiquer la date précise, à savoir la date mentionnée à l'article 3, paragraphe 2, du règlement (CE) n° .../...] qui ne comportent pas de condition spécifique concernant la fréquence et les dates de transmission de 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 transmission soient spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ou déterminées en application de l'article 107 *quater* de ladite directive.

3. Le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance évalue les rapports périodiques actualisés de sécurité.

Il rédige un rapport d'évaluation dans les 90 jours qui suivent la réception du rapport périodique actualisé de sécurité et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans les 30 jours suivant la réception du rapport d'évaluation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut présenter des observations à l'Agence.

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

4. Dans les 30 jours suivant la réception du rapport par le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain examine le 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.

Si l'avis rendu indique qu'une mesure réglementaire est nécessaire, la Commission arrête 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 arrêter une décision adressée aux États membres en application de l'article 127 *bis* de la présente directive.

5. Dans le cas d'une évaluation 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'appliquent.

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

Article 28 bis

1. Concernant les médicaments autorisés en vertu du présent règlement, l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché prennent les mesures suivantes:

- a) ils surveillent les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans les systèmes de gestion des risques, ainsi que des conditions ou obligations visées à l'article 9, paragraphe 4, points c), c *bis*) et c *ter*), à l'article 10 *bis* et à l'article 14, paragraphes 7 et 8;
- b) ils évaluent les mises à jour du système de gestion des risques;
- c) elles surveillent les informations consignées dans la base de données Eudravigilance en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé ou si le rapport bénéfice/risque des médicaments s'est modifié.

2. Le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance effectue un premier examen approfondi et définit les priorités concernant les signes de risques nouveaux, de changements des risques existants ou de variation du rapport bénéfice/risque. Si le comité estime que des mesures de suivi sont nécessaires, l'évaluation de ces signes et toute autre mesure ultérieure relative à l'autorisation de mise sur le marché sont effectuées conformément à l'article 28.

3. L'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché s'informent mutuellement lorsque des risques nouveaux, des changements des risques existants ou une variation du rapport bénéfice/risque sont constatés.

Article 28 ter

1. Pour les études de sécurité post-autorisation concernant des médicaments à usage humain autorisés conformément au présent règlement et qui remplissent les critères énoncés à l'article 107 *quindecies*, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, la procédure visée à l'article 107 *quindecies*, paragraphe 2, à l'article 107 *sexdecies*, à l'article 107 *octodecies*, paragraphe 1, et à l'article 107 *novodecies*, paragraphe 1, s'applique.

2. Lorsque, en vertu de la procédure visée au paragraphe 1 du présent article, le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance formule 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 arrête une décision conformément à l'article 10.

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 la Communauté qui peuvent affecter la protection de la santé publique dans les pays tiers.

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

2. Les informations reçues sur les abus médicamenteux, y compris les informations relatives aux drogues illicites, sont échangées entre l'Agence et l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies.

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 dans le domaine de 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; ils recourent entre autres à des collaborations afin d'utiliser au mieux les ressources disponibles au sein de la Communauté.

Article 28 septies

L'Agence réalise un audit régulier de ses activités en matière de pharmacovigilance et transmet les résultats à son conseil d'administration tous les deux.

Article 29

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

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels du présent règlement, sont arrêtées selon la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 87, paragraphe 2 bis.

Article 29 bis

La Commission publie un rapport concernant l'accomplissement des activités de pharmacovigilance par l'Agence le [mentionner la date précise, à savoir trois ans après la date de la demande visée à l'article 3, paragraphe 2] au plus tard, et tous les trois ans par la suite.»

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

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

«a *bis*) du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, chargé de conseiller le comité des médicaments à usage humain et le groupe de coordination sur toute question relative à la pharmacovigilance des médicaments à usage humain;»

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 d'assurer 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 autorisés dans la Communauté et donner des conseils sur les mesures nécessaires pour garantir une utilisation sûre et efficace de ces médicaments, 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 des médicaments autorisés dans la Communauté par la mise en place d'une banque de données consultable en permanence par tous les États membres;

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

f) assurer une diffusion appropriée auprès du public d'informations en matière de pharmacovigilance, notamment en créant et en gérant un portail web européen sur la sécurité des 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 une liste de tous les médicaments autorisés dans la Communauté. À cet effet, les mesures suivantes sont prises:

a) l'Agence publie, le -/- (*indiquer la date – six mois après l'entrée en vigueur du règlement modificatif*) au plus tard, un format pour la transmission, par voie électronique, d'informations relatives aux médicaments;

b) les titulaires d'autorisations de mise sur le marché communiquent, par voie électronique, à l'Agence, le -/- (*indiquer la date – dix-huit mois après l'entrée en vigueur du règlement modificatif*) au plus tard, des informations relatives à tous les médicaments autorisés ou enregistrés dans la Communauté, 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 délivrée dans la Communauté, en utilisant le format visé au point a).»

14) L'article 61 *bis* suivant est ajouté:

«Article 61 bis

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

- a) de dix membres titulaires et de dix suppléants désignés par le conseil d'administration, sur proposition des autorités compétentes nationales;
- b) de cinq membres titulaires et cinq suppléants désignés par la Commission, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt, après consultation du Parlement européen.

Les suppléants représentent les membres titulaires et votent pour ces derniers en leur absence.

La Commission peut adapter le nombre de membres titulaires et de suppléants en fonction des besoins techniques et scientifiques. Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels du présent règlement, sont arrêtées selon la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 87, paragraphe 2 *bis*.

2. Les membres titulaires et suppléants du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance sont nommés sur la base de leur compétence spécialisée en pharmacovigilance et en 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 connaissances dans le domaine concerné. À cette fin, le directeur exécutif de l'Agence apporte son concours au conseil d'administration et à la Commission afin d'assurer que la composition définitive du comité couvre les domaines scientifiques correspondant aux missions assignées à ce comité.

3. Les membres titulaires et suppléants du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance sont nommés pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois. Le comité élit son président parmi ses membres pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois.

4. Les paragraphes 3, 4, 7 et 8 de l'article 61 s'appliquent au comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

5. Les membres titulaires et suppléants du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance ne reçoivent et ne sollicitent d'instructions d'aucune autorité compétente nationale, organisation ou personne. Ils s'acquittent des tâches qui leur sont assignées de façon objective et impartiale.

6. Les représentants des autorités compétentes nationales sont habilités à assister à toutes les réunions du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance afin de faciliter une coordination adéquate entre les missions de l'Agence et les travaux des

autorités compétentes nationales. Ils peuvent fournir des éclaircissements ou des informations s'ils sont invités à le faire, mais s'abstiennent d'influencer les discussions.»

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, il désigne un de ses membres pour agir en qualité de rapporteur et coordonner l'évaluation. Le comité concerné peut désigner un autre de ses membres comme corapporteur.»

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

«En cas de demande de réexamen d'un de ses avis, lorsque la législation communautaire 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 deuxième 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 et pouvant 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 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 *terdecies* et 107 *novodecies* 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 technique et scientifique 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), le nombre «67» est remplacé par «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 la Communauté et des redevances versées par les entreprises pour l'obtention et le maintien des autorisations communautaires de mise sur le marché et pour les autres services assurés par l'Agence ou le groupe de coordination pour l'exécution des tâches qui lui incombent en application des articles 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *terdecies* et 107 *novodecies* 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. Cet alinéa ne fait pas obstacle à la perception de redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour la réalisation de ces activités par l'Agence.»

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

«3. Sans préjudice du caractère unique et communautaire 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 plusieurs modèles commerciaux pour un même médicament couvert par une même autorisation.»

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 *mutatis mutandis*.»

Article 2

Dispositions transitoires

1. L'obligation, énoncée à l'article 11, point 3 *bis*), et à l'article 59, paragraphe 1, point a *bis*), de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la directive .../.../CE, qui s'applique aux médicaments autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004 en vertu de son article 9, paragraphe 4, points a) et d), d'inclure un résumé des informations essentielles nécessaires pour une utilisation sûre et efficace du médicament dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice, s'applique à toute autorisation de mise sur le marché délivrée avant la date visée à l'article 3, paragraphe 2, du présent règlement, à partir du renouvellement de l'autorisation en question ou de l'expiration d'une période de trois ans à compter de cette date, la date retenue étant celle du premier de ces événements.
2. 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 .../.../CE, qui s'applique aux médicaments 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 de système de pharmacovigilance pour un ou plusieurs médicaments, s'applique aux autorisations de mise sur le

marché délivrées avant la date visée à l'article 3, paragraphe 2, du présent règlement ou à partir de l'expiration d'une période de trois ans à compter de cette date.

3. La procédure visée aux articles 107 *quindecies* à 107 *novodecies* de la directive 2001/83/CE telle que modifiée par la directive .../.../CE, 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 la date visée à l'article 3, paragraphe 2, du présent règlement.

Article 3

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 compter du [18 mois à compter de la date d'entrée en vigueur].

Fait à Bruxelles, le

Par le Parlement européen
Le président

Par le Conseil
Le président

FICHE FINANCIÈRE LÉGISLATIVE

1. DÉNOMINATION DE LA PROPOSITION:

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

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

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

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

Activités:

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

3. LIGNES BUDGÉTAIRES

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

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

02.030202 – Agence européenne des médicaments – Subvention au titre 3

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

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

3.3. Caractéristiques budgétaires:

Ligne budgétaire:	Nature de la dépense		Nouveaux	Contribution AELE	Contributions des pays adhérents	Rubrique perspectives financières
02.030201	DNO	CND ¹⁴	NON	OUI	NON	N° 1a0203
02.030202	DNO	CND	NON	OUI	NON	N° 1a0203

¹⁴ Les crédits non dissociés sont ci-après dénommés «CND».

4. RÉCAPITULATIF DES RESSOURCES

4.1. Ressources financières

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

Sans objet.

Détail du cofinancement

Sans objet.

4.1.2. Compatibilité avec la programmation financière

☒ Proposition compatible avec la programmation financière existante.

4.1.3. Incidence financière sur les recettes

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

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

Sans objet.

5. CARACTÉRISTIQUES ET OBJECTIFS

5.1. Réalisation nécessaire à court ou à long terme

Une étude indépendante commandée par la Commission, une consultation publique de grande envergure (réalisée en 2006 et à nouveau en 2007), ainsi que des analyses détaillées effectuées par les services de la Commission ont mis en lumière d'importantes faiblesses du système actuel de pharmacovigilance de l'UE. Pris dans leur globalité, ces problèmes signifient que la sécurité des citoyens européens n'est pas protégée de manière optimale; une meilleure pharmacovigilance dans l'Union permettrait dès lors de réduire le fardeau que représentent, pour la santé publique, les effets indésirables des médicaments.

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

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

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

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

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

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

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

5.4. Modalités de mise en œuvre (indicatives)

☒ *Gestion centralisée*

☒ indirectement par délégation à:

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

6. CONTRÔLE ET ÉVALUATION

6.1. Système de contrôle

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

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

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

6.2. Évaluation

6.2.1. Évaluation *ex ante*

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

observations formulées par les services de la Commission lors des réunions du groupe de pilotage interservices ont été pleinement prises en considération.

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

L'étude «Évaluation du système de pharmacovigilance de la Communauté européenne»¹⁵ a été réalisée spécifiquement en vue d'analyser la collaboration entre les agences des médicaments des États membres et l'agence centrale européenne, ainsi qu'avec les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'autres acteurs concernés pour surveiller les effets indésirables des produits pharmaceutiques, de même qu'en vue de formuler des recommandations pour renforcer ce système

6.2.3. *Conditions et fréquence des évaluations futures*

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

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

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

7. MESURES ANTIFRAUDE

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

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

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

¹⁵ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/docs/acs_consultation_final.pdf

ANNEXE: calculs détaillés

Introduction

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

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

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

Redevances versées à l'EMA par le secteur pharmaceutique

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

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

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

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

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

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

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

Suivi de la littérature:

D'après les estimations fournies par l'EMA (trois analystes d'informations supplémentaires si la fonction principale est externalisée) et par une entreprise privée de veille bibliographique¹⁶ (533 333 EUR par an pour 3 000 substances surveillées, multiplié par deux pour tenir compte des incertitudes quand au nombre de substances et aux processus détaillés), les coûts supplémentaires pour l'EMA peuvent être évalués à 1,56 million d'EUR par an environ.

Nouvelle structure du comité de pharmacovigilance:

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

¹⁶ Wolters Kluwer Health.

Changements quant aux saisines communautaires de pharmacovigilance:

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

Règles modifiées en matière de transparence et de communication:

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

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

Supervision communautaire des études de sécurité post-autorisation non interventionnelles

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

Supervision communautaire des systèmes de gestion des risques

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

Améliorations de la base de données communautaire de pharmacovigilance

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

Recueil et gestion des données de pharmacovigilance

Du personnel supplémentaire, à raison de 10 ETP, pour le recueil et la gestion des données de pharmacovigilance dans la base Eudravigilance du côté des entreprises

(traitement des effets indésirables) représenterait un coût additionnel estimé à 1,62 million d'euros.

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

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

Budget de télématique

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

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

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

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

Incidence globale sur le budget de l'EMA

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

plus d'un 1 million d'euros par an pour les coûts hors ressources humaines de la veille bibliographique.

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

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

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

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

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