**P9_TA(2024)0220**

# Code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain

**Résolution législative du Parlement européen du 10 avril 2024 sur la proposition de directive du Parlement européen et du Conseil instituant un code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/83/CE et la directive 2009/35/CE (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))**

**(Procédure législative ordinaire: première lecture)**

(C/2025/1328)

*Le Parlement européen,*

— vu la proposition de la Commission au Parlement européen et au Conseil (COM(2023)0192),

— vu l'article 294, paragraphe 2, l'article 114, paragraphe 1 et l'article 168, paragraphe 4, point c), du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, conformément auxquels la proposition lui a été présentée par la Commission (C9-0143/2023),

— vu l'article 294, paragraphe 3, du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

— vu l'avis du Comité économique et social européen du 25 octobre 2023 ([1]),

— après consultation du Comité des régions,

— vu l'article 59 de son règlement intérieur,

— vu l'avis de la commission de l'industrie, de la recherche et de l'énergie,

— vu la lettre de la commission des affaires juridiques,

— vu le rapport de la commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire (A9-0140/2024),

1. arrête la position en première lecture figurant ci-après;

2. demande à la Commission de le saisir à nouveau, si elle remplace, modifie de manière substantielle ou entend modifier de manière substantielle sa proposition;

3. charge sa Présidente de transmettre sa position au Conseil, à la Commission ainsi qu'aux parlements nationaux.

([1]) JO C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

**P9_TC1-COD(2023)0132**

**Position du Parlement européen arrêtée en première lecture le 10 avril 2024 en vue de l'adoption de la directive (UE) 2024/… du Parlement européen et du Conseil instituant un code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/83/CE et la directive 2009/35/CE**

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

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

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, et notamment son article 114, paragraphe 1, et son article 168, paragraphe 4, point c),

vu la proposition de la Commission européenne,

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

vu l'avis du Comité économique et social européen,

vu l'avis du Comité des régions,

statuant conformément à la procédure législative ordinaire,

considérant ce qui suit:

(1) La législation pharmaceutique générale de l'Union a été établie en 1965 avec le double objectif de préserver la santé publique et d'harmoniser le marché intérieur des médicaments. Il a considérablement évolué depuis lors, mais ces objectifs majeurs ont orienté toutes les révisions. La législation régit l'octroi d'autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments à usage humain en définissant les conditions et les procédures d'entrée et de maintien sur le marché. Un principe fondamental est qu'une autorisation de mise sur le marché n'est octroyée qu'aux médicaments dont le rapport bénéfice-risque est positif, après évaluation de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité.

(2) La dernière révision complète a eu lieu entre 2001 et 2004, tandis que des révisions ciblées sur la surveillance postautorisation (pharmacovigilance) et sur les médicaments falsifiés ont été adoptées par la suite. Au cours des 20 années qui se sont écoulées depuis la dernière révision complète, le secteur pharmaceutique a évolué et s'est mondialisé, tant au niveau du développement que de la fabrication. En outre, la science et la technologie ont évolué à un rythme rapide. Cependant, il existe toujours des besoins médicaux non satisfaits, c'est-à-dire des maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitement ou pour lesquelles le traitement est insuffisant ***ou extrêmement lourd ou encore pour lesquelles le traitement s'adresse uniquement à des sous-populations de patients***. En outre, certains patients peuvent ne pas bénéficier de l'innovation parce que les médicaments sont inabordables ou ne sont pas mis sur le marché dans l'État membre concerné. Il y a également une plus grande prise de conscience des incidences des médicaments sur l'environnement. Plus récemment, la pandémie de COVID-19 a mis le cadre à l'épreuve. ***[Am. 1]***

***(2 bis) La présente directive devrait jouer un rôle dans la mise en œuvre de l'approche «Une seule santé» en soulignant l'interdépendance clairement établie entre la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes ainsi que la nécessité d'inclure ces trois dimensions lors de la prise en charge des menaces pour la santé publique. Le stress environnemental et la dégradation de l'environnement, notamment la perte de biodiversité, contribuent à la transmission de maladies entre l'homme et l'animal ainsi qu'à la charge de morbidité chez ceux-ci. En outre, la pollution générée par les principes pharmaceutiques actifs nuit à la qualité de l'eau et des écosystèmes, ce qui fait peser des risques sur la santé publique à travers le monde. [Am. 2]***

(3) Cette révision s'inscrit dans le cadre de la mise en œuvre de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe et vise à promouvoir l'innovation, en particulier afin de répondre à des besoins médicaux non satisfaits, tout en réduisant la charge réglementaire et les incidences des médicaments sur l'environnement; à ***créer un environnement attrayant pour la recherche, le développement et la fabrication de médicaments dans l'Union; à*** garantir l'accès des patients aux médicaments innovants et éprouvés***, y compris le caractère abordable de ces médicaments***, en veillant tout particulièrement à renforcer la sécurité de l'approvisionnement et à remédier aux risques de pénurie, en tenant compte des difficultés des marchés de petite taille de l'Union; et à créer un système équilibré et compétitif qui maintienne les médicaments à un prix abordable pour les systèmes de santé ***et les patients*** tout en récompensant l'innovation. ***[Am. 3]***

***(3 bis) Parallèlement à la présente révision, l'Union devrait renforcer l'écosystème pharmaceutique européen pour accélérer la recherche et le développement de nouveaux médicaments et soutenir l'innovation grâce à la mise en place de partenariats public-privé et à la multiplication des instituts hospitalo-universitaires, des centres d'excellence et des biopôles. [Am. 4]***

***(3 ter) Une série de programmes de l'Union peuvent être utilisés pour financer des projets de recherche pharmaceutique, tels qu'Horizon Europe, InvestEU, le programme «L'UE pour la santé», la politique de cohésion et le programme pour une Europe numérique. L'Union devrait également accorder la priorité, dans son programme de recherche, à la participation à une collaboration entre les pays de manière à permettre à la recherche transnationale de répondre aux besoins de santé publique. [Am. 5]***

(4) La présente révision porte sur les dispositions pertinentes pour réaliser ses objectifs spécifiques; par conséquent, elle concerne toutes les dispositions, sauf celles relatives aux médicaments falsifiés, aux ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques et aux médicaments traditionnels à base de plantes. Néanmoins, dans un souci de clarté, il est nécessaire de remplacer la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil ([1]) par une nouvelle directive. Par conséquent, les dispositions relatives aux médicaments falsifiés, aux ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques et aux médicaments traditionnels à base de plantes sont maintenues dans la présente directive sans modification de leur substance par rapport aux harmonisations précédentes. Toutefois, compte tenu des changements intervenus dans la gouvernance de l'Agence, le comité des médicaments à base de plantes est remplacé par un groupe de travail. ***[Am. 6]***

(5) Toute règle en matière d'autorisation, de fabrication, de surveillance, de distribution et d'utilisation des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique. Ces règles devraient également garantir la libre circulation des médicaments et l'élimination des obstacles au commerce des médicaments pour tous les patients de l'Union.

(6) Le cadre réglementaire relatif ~~à l'utilisation des~~***aux*** médicaments ***à usage humain*** devrait également tenir compte des besoins des entreprises du secteur pharmaceutique et du commerce des médicaments au sein de l'Union, sans compromettre la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. ***[Am. 7]***

(7) L'Union et tous ses États membres, en tant que parties à la convention des Nations unies relative aux droits des personnes handicapées, sont liés par ses dispositions dans la mesure de leurs compétences. Il s'agit, entre autres, du droit d'accès à l'information, énoncé à l'article 21, et du droit de jouir du meilleur état de santé possible sans discrimination fondée sur le handicap, énoncé à l'article 25.

(8) La présente révision maintient le niveau d'harmonisation atteint. Lorsque cela est nécessaire et approprié, elle réduit encore les disparités restantes en établissant des règles relatives à la surveillance et au contrôle des médicaments ainsi qu'aux droits et obligations qui incombent aux autorités compétentes des États membres en vue d'assurer le respect des exigences légales. À la lumière de l'expérience acquise dans l'application de la législation pharmaceutique de l'Union et de l'évaluation de son fonctionnement, le cadre réglementaire doit être adapté aux progrès scientifiques et technologiques, aux conditions actuelles du marché et à la réalité économique au sein de l'Union. Les progrès scientifiques et technologiques incitent à l'innovation et au développement de médicaments, y compris dans des domaines thérapeutiques où il subsiste toujours des besoins médicaux non satisfaits. Afin de tirer parti de ces progrès, il convient d'adapter le cadre pharmaceutique de l'Union aux progrès scientifiques, tels que la génomique, aux médicaments de pointe, tels que les médicaments personnalisés, ***aux nouveaux traitements médicaux*** et aux transformations technologiques, telles que l'analyse des données, les outils numériques et l'utilisation de l'intelligence artificielle. Ces adaptations contribuent également à renforcer la compétitivité de l'industrie pharmaceutique de l'Union. ***[Am. 8]***

***(8 bis) La présente directive devrait viser à renforcer l'autonomie stratégique ouverte de l'Union en ce qui concerne ses objectifs de santé publique. L'augmentation des essais cliniques réalisés dans l'Union et la production locale de principes pharmaceutiques actifs favoriseraient un écosystème européen de la santé plus résilient et plus durable. [Am. 9]***

(9) Il convient de soumettre les médicaments destinés au traitement des maladies rares et les médicaments à usage pédiatrique aux mêmes conditions que tout autre médicament en ce qui concerne leur qualité, leur sécurité et leur efficacité, par exemple pour ce qui est des procédures d'autorisation de mise sur le marché, de la qualité et des exigences en matière de pharmacovigilance. Des exigences spécifiques s'appliquent toutefois également à eux compte tenu de leurs caractéristiques uniques. Ces exigences, qui sont actuellement définies dans des législations distinctes, devraient être intégrées dans le cadre juridique pharmaceutique général afin de garantir la clarté et la cohérence de toutes les mesures applicables à ces médicaments. En outre, étant donné que certains médicaments

([1]) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

autorisés pour le traitement des enfants sont autorisés par les États membres, des dispositions particulières devraient être intégrées dans la présente directive. ***Il convient de s'efforcer de résoudre les problèmes rencontrés en ce qui concerne les médicaments à usage pédiatrique, tels que l'incapacité à réaliser les études cliniques pédiatriques en temps utile ainsi qu'à obtenir les données nécessaires pour l'autorisation de mise sur le marché, ce qui entraîne des retards importants dans l'approbation des médicaments destinés aux enfants par rapport à ceux d aux adultes. [Am. 10]***

(10) Le système d'une directive et d'un règlement pour la législation pharmaceutique générale devrait être maintenu afin d'éviter la fragmentation de la législation nationale relative aux médicaments à usage humain, étant donné que la législation repose sur un système d'autorisations de mise sur le marché au niveau des États membres et au niveau de l'Union. Les autorisations nationales de mise sur le marché des États membres sont octroyées et gérées sur la base des législations nationales mettant en œuvre la législation pharmaceutique de l'Union. L'évaluation de la législation pharmaceutique générale n'a pas révélé que le choix de l'instrument juridique avait occasionné des problèmes particuliers ou créé une désharmonisation. En outre, un avis publié en 2019 sur la plateforme REFIT ([2]) a montré que les États membres n'étaient pas favorables à transformer la directive 2001/83/CE en règlement.

(11) La directive devrait fonctionner en synergie avec le règlement afin de favoriser l'innovation et de promouvoir la compétitivité de l'industrie pharmaceutique de l'Union, en particulier des PME. À cet égard, un système équilibré de mesures d'incitation est proposé, qui récompense l'innovation, en particulier dans des domaines où il subsiste toujours des besoins médicaux non satisfaits, ~~et~~ l'innovation qui atteint les patients et améliore l'accès dans l'ensemble de ***l'Union et l'innovation qui découle du développement dans*** l'Union. Afin de rendre le système réglementaire plus efficace et plus propice à l'innovation, la directive vise également à réduire la charge administrative et à simplifier les procédures pour les entreprises. ***[Am. 11]***

***(11 bis) La présente directive devrait correspondre aux objectifs de l'Union sur la promotion de la recherche, de l'innovation, de la numérisation, du commerce, du développement international et de la compétitivité industrielle. [Am. 12]***

(12) Les définitions et le champ d'application de la directive 2001/83/CE devraient être clarifiés afin d'atteindre des normes élevées de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments et de combler les lacunes réglementaires potentielles, sans modifier le champ d'application global ***ni empiéter sur les compétences nationales à cet égard***, en raison des progrès scientifiques et technologiques, par exemple les produits à faible volume, la fabrication «magistrale» ou les médicaments personnalisés qui n'impliquent pas de processus de fabrication industrielle. ***[Am. 13]***

(13) Afin d'éviter la duplication des exigences relatives aux médicaments dans la présente directive et dans le règlement, les normes générales de qualité, de sécurité ~~et~~***,*** d'efficacité ***et de risque pour l'environnement*** des médicaments énoncées dans la présente directive sont applicables aux médicaments couverts par une autorisation nationale de mise sur le marché ainsi qu'aux médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché. Par conséquent, les exigences relatives à une demande de médicament sont valables pour les deux types de médicaments, et les règles relatives au statut de prescription, aux informations sur le produit, à la protection réglementaire, à la fabrication, à la fourniture, à la publicité, à la surveillance et aux autres exigences nationales sont applicables aux médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché. ***[Am. 14]***

(14) La détermination de l'appartenance d'un produit à la définition d'un médicament doit être faite au cas par cas, compte tenu des facteurs énoncés dans la présente directive, tels que la présentation du produit ou les propriétés pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques.

(15) Afin de tenir compte à la fois de l'émergence de nouvelles thérapies et de l'augmentation du nombre de produits dits «frontières» entre le secteur des médicaments et les autres secteurs, il convient de modifier certaines définitions et dérogations, afin d'éviter tout doute quant à la législation applicable***. Dans les cas où le statut réglementaire d'un produit reste flou, les autorités compétentes ou l'Agence et les organes consultatifs compétents responsables d'autres cadres réglementaires, à savoir les dispositifs médicaux et les substances d'origine humaine, devraient se consulter. En pareils cas, il convient de consulter, le cas échéant, le compendium visé dans le règlement (UE) 2024/1938 du Parlement européen et du Conseil*** ([3])***. Si, après avoir consulté le compendium, un doute subsiste quant au statut réglementaire, les organes compétents devraient procéder à de nouvelles consultations pour déterminer ce statut. La Commission et les États membres devraient faciliter la coopération entre l'Agence,***

([2]) The EU's efforts to simplify legislation — 2019 Annual Burden survey (https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf).

([3]) ***Règlement (UE) 2024/1938 du Parlement européen et du Conseil du 13 juin 2024 concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine et abrogeant les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE (JO L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

***les autorités compétentes nationales et les organes consultatifs institués par d'autres actes législatifs de l'Union. Les avis et les recommandations de l'Agence et des organes consultatifs compétents sur le statut réglementaire du produit devraient être rendus publics à l'issue des consultations***. Dans le même objectif de clarifier les situations où un produit répond à la fois à la définition d'un médicament et à celle d'autres produits réglementés, les règles applicables aux médicaments en vertu de la présente directive s'appliquent. En outre, afin de garantir la clarté des règles applicables, il convient également d'améliorer la cohérence de la terminologie de la législation pharmaceutique et d'indiquer clairement les produits exclus du champ d'application de la présente directive. ***[Am. 15]***

(16) La nouvelle définition d'une substance d'origine humaine (SoHO) par le [règlement SoHO] couvre toute substance prélevée sur le corps humain de quelque manière que ce soit, qu'elle contienne ou non des cellules et qu'elle réponde ou non à la définition de «sang», de «tissu» ou de «cellule», par exemple le lait maternel, le microbiote intestinal et toute autre SoHO qui pourrait être appliquée à l'homme à l'avenir. Ces substances d'origine humaine, autres que les tissus et les cellules, peuvent devenir des médicaments dérivés de SoHO, autres que les médicaments de thérapie innovante, lorsque la SoHO est soumise à un processus industriel impliquant la systématisation, la reproductibilité et des opérations effectuées sur une base routinière ou par lots, aboutissant à un produit qui satisfait à des normes de conformité. Lorsqu'un procédé consiste à extraire un principe actif à partir d'une SoHO, autre que les tissus et les cellules, ou à transformer une SoHO, autre que les tissus et les cellules, en modifiant ses propriétés intrinsèques, le médicament devrait également être considéré comme un médicament dérivé d'une SoHO. Lorsqu'un procédé consiste à concentrer, séparer ou isoler des éléments dans la préparation des composants sanguins, cela ne devrait pas être considéré comme une modification de leurs propriétés intrinsèques.

(17) Afin d'éviter toute ambiguïté, la sécurité et la qualité des organes humains destinés à la transplantation sont régies uniquement par la directive 2010/53/UE du Parlement européen et du Conseil ([4]), et la sécurité et la qualité des substances d'origine humaine destinées à la procréation médicalement assistée sont régies uniquement par [le règlement SoHO ou, s'il n'est pas en vigueur, par la directive 2004/23/CE].

(18) Il convient d'exclure du champ d'application de la présente directive les médicaments de thérapie innovante qui sont préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin ***et d'un pharmacien hospitalier***, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé, tout en veillant à ce qu'il ne soit pas porté atteinte aux règles de l'Union applicables en matière de qualité et de sécurité (exclusion dénommée ci-après l'«exemption hospitalière»). L'expérience a montré qu'il existait de grandes différences dans l'application de l'exemption hospitalière entre les États membres. Afin d'améliorer ***et d'harmoniser*** l'application de l'exemption hospitalière, la présente directive introduit des mesures relatives à la collecte et à la communication des données, ainsi qu'à l'examen annuel de ces données par les autorités compétentes et à leur publication par l'Agence dans un répertoire. En outre, l'Agence devrait fournir un rapport sur la mise en œuvre de l'exemption hospitalière sur la base des contributions des États membres afin d'examiner s'il convient d'établir un cadre adapté pour certains médicaments de thérapie innovante moins complexes ~~qui ont été développés et utilisés dans le cadre de l'exemption hospitalière~~. Lorsqu'une autorisation de fabrication et d'utilisation d'un médicament de thérapie innovante bénéficiant d'une exemption hospitalière est retirée pour des raisons de sécurité, les autorités compétentes concernées en informent les autorités compétentes des autres États membres. ***Les autorités compétentes devraient soutenir les établissements universitaires et les autres entités à but non lucratif au moyen des exigences de la clause d'exemption hospitalière. [Am. 16]***

***(18 bis) L'Agence devrait établir un programme visant à guider les établissements universitaires et autres entités à but non lucratif tout au long de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché. Ce programme devrait pouvoir s'appuyer sur les résultats du programme pilote de l'Agence pour un soutien renforcé aux développeurs universitaires et à but non lucratif de médicaments de thérapie innovante, lancé en septembre 2022. [Am. 17]***

(19) La présente directive devrait être sans préjudice des dispositions de la directive 2013/59/Euratom du Conseil ([5]), y compris en ce qui concerne la justification et l'optimisation de la protection des patients et des autres personnes soumises à une exposition médicale aux rayonnements ionisants. Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques utilisés à des fins thérapeutiques, les autorisations de mise sur le marché, la posologie et les règles

([4]) Directive 2010/45/UE du Parlement européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation (JO L 207 du 6.8.2010, p. 14).

([5]) Directive 2013/59/Euratom du Conseil du 5 décembre 2013 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition aux rayonnements ionisants et abrogeant les directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom et 2003/122/Euratom (JO L 13 du 17.1.2014, p. 1).

d'administration doivent notamment respecter les exigences de cette directive selon lesquelles les expositions des volumes cibles doivent être programmées au cas par cas et leur mise en œuvre, être contrôlée de manière appropriée, en tenant compte du fait que les doses pour les volumes et tissus autres que ceux de la cible doivent être maintenues au niveau le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre tout en étant conformes à l'objectif radiothérapeutique de l'exposition.

(20) Dans l'intérêt de la santé publique, il convient qu'aucun médicament ne puisse être mis sur le marché de l'Union sans qu'une autorisation ait été octroyée et que la qualité, la sécurité ~~et,~~ l'efficacité ***et l'innocuité pour l'environnement*** du médicament aient été démontrées. Toutefois, il convient de prévoir une dérogation à cette exigence dans des situations caractérisées par un besoin urgent d'administrer un médicament pour répondre aux besoins spécifiques d'un patient, ou par la propagation confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages. En particulier, en vue de répondre à des besoins spéciaux, les États membres devraient être autorisés à exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe. Il convient également que les États membres puissent autoriser temporairement la distribution d'un médicament non autorisé en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages. ***[Am. 18]***

(21) Il convient que les décisions d'autorisation de mise sur le marché soient prises sur la base des critères scientifiques objectifs de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament concerné, à l'exclusion de toute considération économique ou autre. Les États membres devraient toutefois pouvoir, à titre exceptionnel, interdire l'utilisation de médicaments sur leur territoire.

(22) Les renseignements et documents qui doivent accompagner une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament démontrent que l'effet thérapeutique du produit l'emporte sur les risques potentiels. Le rapport bénéfice-risque de tous les médicaments sera évalué lors de leur mise sur le marché et à tout autre moment jugé approprié par l'autorité compétente.

***(22 bis) Il convient d'accorder une attention particulière à la composition des essais cliniques afin de garantir l'égalité entre les hommes et les femmes et l'exhaustivité des données cliniques. [Am. 19]***

(23) Les forces du marché s'étant révélées insuffisantes pour stimuler la recherche, le développement et l'autorisation de médicaments à usage pédiatrique, un système d'obligations, de récompenses et de mesures d'incitation a été mis en place.

(24) Par conséquent, dans le cas de médicaments nouveaux ou lors du développement d'indications pédiatriques de médicaments déjà autorisés et protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, il est nécessaire de prévoir l'obligation de présenter, soit les résultats d'études pédiatriques réalisées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé, soit un document attestant l'obtention d'une dérogation ou d'un report lors de la présentation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une demande portant sur une nouvelle indication thérapeutique, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration. Afin d'éviter d'exposer les enfants à des essais cliniques inutiles ou en raison de la nature des médicaments, cette exigence ne devrait toutefois pas s'appliquer aux médicaments génériques ou aux médicaments biologiques similaires et aux médicaments autorisés selon la procédure de l'usage médical bien établi, ni aux ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques et aux médicaments traditionnels à base de plantes autorisés selon les procédures d'enregistrement simplifiées de la présente directive. ***[Am. 20]***

(25) Afin de garantir que les données étayant l'autorisation de mise sur le marché concernant l'utilisation d'un médicament chez les enfants à autoriser en vertu du présent règlement ont été correctement produites, les autorités compétentes devraient vérifier la conformité avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé et les dérogations et reports éventuels lors de l'étape de validation des demandes d'autorisation de mise sur le marché.

(26) Afin de récompenser le respect de toutes les mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé, pour les médicaments protégés par un certificat complémentaire de protection, si les informations pertinentes sur les résultats des études menées sont incluses dans les informations relatives au produit, une récompense devrait être octroyée sous la forme d'une prolongation de six mois du certificat complémentaire de protection créé par [le règlement (CE) nº 469/2009 du Parlement européen et du Conseil ([6]) — OP: merci de remplacer cette référence par une référence au nouvel instrument après adoption].

([6]) Règlement (CE) nº 469/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments (JO L 152 du 16.6.2009, p. 10).

(27) Certains renseignements et documents qui doivent normalement être présentés dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ne devraient pas être exigés lorsque le médicament concerné est un médicament générique ou un médicament biologique similaire (biosimilaire) autorisé dans l'Union ou l'ayant été. Les médicaments génériques et biosimilaires sont importants pour garantir l'accès aux médicaments à une population de patients plus large ***à des prix plus abordables*** et créer un marché intérieur compétitif. Dans une déclaration commune, les autorités des États membres ont confirmé que l'expérience acquise avec les médicaments biosimilaires approuvés au cours des 15 dernières années a montré qu'ils étaient comparables, sur le plan de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité, à leur médicament de référence et qu'ils étaient, par conséquent, interchangeables et pouvaient être utilisés à la place de leur produit de référence (ou vice versa) ou remplacés par un autre médicament biosimilaire du même produit de référence. ***[Am. 21]***

(28) L'expérience a montré qu'il convient de préciser les cas où les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques ou des études cliniques n'ont pas à être fournis en vue de l'obtention de l'autorisation d'un médicament essentiellement analogue à un médicament autorisé, tout en veillant à ne pas désavantager les entreprises innovatrices. Pour ces catégories spécifiques de médicaments, une procédure abrégée permet aux demandeurs de s'appuyer sur les données fournies par les demandeurs précédents et, par conséquent, de ne fournir que certains documents spécifiques.

(29) En ce qui concerne les médicaments génériques, seule l'équivalence du médicament générique avec le médicament de référence doit être démontrée. En ce qui concerne les médicaments biologiques, seuls les résultats des essais et études de comparabilité sont fournis aux autorités compétentes. En ce qui concerne les médicaments hybrides, c'est-à-dire dans les cas où le médicament ne répond pas à la définition d'un médicament générique ou présente des modifications du dosage, de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou des indications thérapeutiques par rapport au médicament de référence, les résultats des essais non cliniques ou des études cliniques appropriés sont fournis dans la mesure nécessaire pour établir un lien scientifique avec les données sur lesquelles repose l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence. Il en va de même pour les biohybrides, c'est-à-dire dans les cas où un médicament biosimilaire présente des modifications au niveau du dosage, de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou des indications thérapeutiques par rapport au médicament biologique de référence. Dans ces deux dernières situations, le lien scientifique établit que la substance active du médicament hybride ne présente pas de différences significatives au niveau de la sécurité ou de l'efficacité. Lorsqu'elle diffère de manière significative en ce qui concerne ces propriétés, le demandeur doit soumettre une demande complète.

(30) La prise de décisions en matière de réglementation concernant le développement, l'autorisation et la surveillance des médicaments peut être étayée par l'accès et l'analyse de données sur la santé, y compris des données réelles, c'est-à-dire des données de santé générées en dehors d'études cliniques, le cas échéant. Les autorités compétentes devraient pouvoir utiliser ces données, notamment par l'intermédiaire de l'infrastructure interopérable de l'espace européen des données de santé. ***Les données générées par des méthodes in silico, telles que la modélisation et la simulation informatiques, la modélisation moléculaire, la modélisation mécanique, le jumeau numérique et l'intelligence artificielle, le cas échéant, pourraient également être utilisées pour soutenir la prise de décision en matière de réglementation. [Am. 22]***

(31) La directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil ([7])établit des dispositions relatives à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques sur la base des principes de remplacement, de réduction et de raffinement. Toute étude impliquant l'utilisation d'animaux~~,~~ qui fournit des informations essentielles sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament~~,~~ devrait tenir compte de ces principes de remplacement, de réduction et de raffinement lorsqu'ils concernent les soins et l'utilisation d'animaux vivants à des fins scientifiques***, devrait uniquement être utilisée si nécessaire*** et devrait être optimisée de façon à produire les résultats les plus satisfaisants tout en utilisant le plus petit nombre d'animaux***. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ne devrait pas effectuer d'essais sur des animaux s'il existe des méthodes d'expérimentation non animale scientifiquement satisfaisantes. Lorsqu'il n'existe pas de méthodes d'expérimentation non animale scientifiquement satisfaisantes, les demandeurs qui recourent à l'expérimentation animale devraient veiller à ce que les principes de remplacement, de réduction et de raffinement de l'expérimentation animale à des fins scientifiques aient été appliqués pour toute étude animale réalisée à l'appui de la demande***. Les procédures suivies dans ces essais devraient être conçues de manière à éviter toute douleur, toute souffrance, toute angoisse ou tout dommage durable aux animaux et devraient être conformes aux lignes directrices de l'EMA et de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques d'enregistrement des médicaments à usage humain. En particulier, le demandeur et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devraient tenir compte des principes énoncés dans la directive 2010/63/UE, y compris, dans la mesure du possible, le recours à de nouvelles méthodes au lieu de l'expérimentation animale. Il s'agit, entre autres: des modèles in vitro, tels que les systèmes microphysiologiques, y compris les organes sur puce, les modèles de culture cellulaire (2D et 3D), les organoïdes et les modèles à base de cellules souches humaines; des outils in silico ou ***le regroupement et les références croisées,*** des modèles ~~de lecture croisée~~***d'œufs aquatiques ainsi que des espèces invertébrées***. ***[Am. 23]***

([7]) Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (JO L 276 du 20.10.2010, p. 33).

(32) Des procédures devraient être mises en place afin de faciliter les essais conjoints sur les animaux, dans la mesure du possible, et d'éviter ainsi ~~la répétition inutile d'~~***les*** essais ~~utilisant des~~***inutiles sur les*** animaux vivants couverts par la directive 2010/63/UE. Les demandeurs et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient mettre tout en œuvre pour réutiliser les résultats des études animales et les rendre accessibles au public. En ce qui concerne les demandes abrégées, les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché devraient se rapporter aux études pertinentes réalisées pour le médicament de référence. ***[Am. 24]***

(33) En ce qui concerne les essais cliniques, en particulier ceux réalisés en dehors de l'Union, sur des médicaments destinés à être autorisés dans l'Union, lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché, il devrait être vérifié que ces essais ont été réalisés conformément aux principes de bonnes pratiques cliniques et à des exigences éthiques équivalentes aux dispositions du règlement (UE) nº 536/2014 du Parlement européen et du Conseil ([8]).

(34) Dans certaines circonstances, les autorisations de mise sur le marché peuvent être octroyées, sous réserve d'obligations ou de conditions particulières, à titre conditionnel ou dans des circonstances exceptionnelles. La législation devrait permettre, dans des circonstances similaires, que des médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché standard pour de nouvelles indications thérapeutiques soient autorisés à titre conditionnel ou dans des circonstances exceptionnelles. Les produits autorisés à titre conditionnel ou dans des circonstances exceptionnelles devraient en principe satisfaire aux exigences d'une autorisation de mise sur le marché standard, à l'exception des dérogations ou conditions particulières énoncées dans l'autorisation de mise sur le marché concernée octroyée à titre conditionnel ou dans des circonstances exceptionnelles, et doivent faire l'objet d'un examen spécifique du respect des conditions ou obligations particulières imposées. Les motifs de refus d'une autorisation de mise sur le marché devraient s'appliquer mutatis mutandis à ces cas.

***(34 bis) Lorsque l'évaluation des risques pour l'environnement est incomplète ou insuffisamment étayée pour un médicament autorisé avant le 30 octobre 2005, l'autorisation nationale de mise sur le marché devrait pouvoir être retirée. Toutefois, il convient de tenir dûment compte de la nécessité d'éviter de restreindre l'accès des patients à ces médicaments avant qu'une décision ne soit prise sur le retrait. [Am. 25]***

(35) À l'exception des médicaments soumis à la procédure d'autorisation centralisée établie par [le règlement (CE) nº 726/2004], l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament devrait être octroyée par une autorité compétente dans un seul État membre. Afin d'éviter des charges administratives et financières inutiles pour les demandeurs et les autorités compétentes, il convient qu'une demande d'autorisation d'un médicament ne soit évaluée de manière approfondie qu'une seule fois. Il y a lieu, par conséquent, de définir des procédures spéciales permettant la reconnaissance mutuelle des autorisations octroyées par un État membre. En outre, il devrait être possible de présenter la même demande en parallèle dans plusieurs États membres en vue d'une évaluation commune sous la direction de l'un des États membres concernés.

(36) En outre, il convient d'établir des règles au titre de ces procédures afin que tout différend survenant entre des autorités compétentes puisse être résolu dans les meilleurs délais au sein d'un groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée pour les médicaments (ci-après le «groupe de coordination»). Dans l'éventualité d'un désaccord entre les États membres sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament, une évaluation scientifique de la question devrait être réalisée au niveau de l'Union, afin d'aboutir à une décision unique sur les points litigieux, et contraignante pour les États membres concernés. Cette décision devrait être adoptée selon une procédure rapide prévoyant une coopération étroite entre la Commission et les États membres.

(37) Dans certains cas de désaccord majeur qui ne peut être résolu, l'affaire devrait être portée au niveau supérieur et faire l'objet d'un avis scientifique de l'Agence, qui est ensuite mis en œuvre par voie d'une décision de la Commission.

(38) Afin de mieux protéger la santé publique et d'éviter la répétition inutile des efforts durant l'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments, les États membres devraient établir systématiquement des rapports d'évaluation sur chaque médicament qu'ils ont autorisé, et les échanger sur demande. En outre, un État membre devrait pouvoir suspendre l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui est déjà activement examinée par un autre État membre, dans la perspective d'une reconnaissance de la décision prise par ce dernier État membre.

([8]) Règlement (UE) nº 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (JO L 158 du 27.5.2014, p. 1).

(39) Dans l'intérêt de garantir un accès aussi large que possible aux médicaments, un État membre qui a un intérêt à recevoir l'accès à un médicament en particulier faisant l'objet d'une autorisation en application de la procédure décentralisée ou de la procédure de reconnaissance mutuelle devrait pouvoir choisir de participer à cette procédure.

(40) Afin d'accroître la disponibilité des médicaments, en particulier sur les marchés de petite taille, lorsqu'un demandeur ne demande pas d'autorisation pour un médicament dans un État membre donné, dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, ledit État membre devrait avoir la possibilité, pour des motifs de santé publique justifiés, d'autoriser la mise sur le marché du médicament concerné.

(41) Dans le cas de médicaments génériques pour lesquels le médicament de référence a obtenu une autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée, les demandeurs de l'autorisation de mise sur le marché devraient pouvoir choisir l'une ou l'autre des deux procédures, sous certaines conditions. De même, la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée devrait rester accessible de façon optionnelle pour certains médicaments, même s'ils représentent une innovation thérapeutique ou apportent un bénéfice pour la société ou pour les patients. Étant donné que les médicaments génériques représentent une part importante du marché des médicaments, leur accès au marché de l'Union devrait être facilité à la lumière de l'expérience acquise. Par conséquent, il convient de simplifier davantage les procédures visant à inclure d'autres États membres concernés dans cette procédure.

(42) La simplification des procédures ne devrait pas avoir d'incidence sur les normes ou la qualité de l'évaluation scientifique des médicaments afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité et, par conséquent, la période d'évaluation scientifique devrait être maintenue. Il est toutefois prévu de réduire la durée totale de la procédure d'autorisation de mise sur le marché de 210 jours à 180 jours.

(43) Les États membres devraient assurer un financement adéquat des autorités compétentes afin qu'elles puissent s'acquitter des tâches qui leur incombent en vertu de la présente directive et du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]. En outre, les États membres devraient veiller à ce que les autorités compétentes affectent des ressources suffisantes à leur contribution aux travaux de l'Agence, en tenant compte de la rémunération fondée sur les coûts qu'elles reçoivent de l'Agence.

(44) En ce qui concerne l'accès aux médicaments, les modifications précédentes apportées à la législation pharmaceutique de l'Union ont permis de remédier à ce problème en prévoyant une évaluation accélérée des demandes d'autorisation de mise sur le marché ou en autorisant une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour les médicaments qui répondent à des besoins médicaux non satisfaits. Bien que ces mesures aient permis d'accélérer l'autorisation de mise sur le marché de thérapies innovantes et prometteuses ***dans certains domaines***, ***certaines priorités de santé publique ne sont toujours pas prises en compte et*** ces médicaments ne parviennent pas toujours aux patients et les patients de l'Union ont toujours des niveaux différents d'accès aux médicaments. L'accès des patients aux médicaments dépend de nombreux facteurs. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne sont pas obligés de mettre un médicament sur le marché dans tous les États membres. Ils peuvent décider de ne pas mettre leurs médicaments sur le marché dans un ou plusieurs États membres ou de les en retirer***, souvent pour des raisons commerciales***. Les politiques nationales en matière de fixation des prix et du niveau de remboursement des médicaments, la taille de la population, l'organisation des systèmes de santé et les procédures administratives nationales sont autant d'autres facteurs qui influencent le lancement sur le marché et l'accès des patients. ***En outre, la complexité de l'environnement réglementaire et la charge administrative qui y est associée peuvent empêcher les PME, les instituts de recherche et les établissements universitaires de développer des traitements innovants prometteurs et d'introduire une demande d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle. [Am. 26]***

***(44 bis) Afin d'améliorer la disponibilité des médicaments et de contribuer à réduire les inégalités d'accès au sein de l'Union, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments devraient présenter une demande de fixation du prix et du niveau de remboursement dans les États membres, sur demande. [Am. 27]***

(45) La lutte contre l'inégalité d'accès des patients aux médicaments et la mise sur le marché de médicaments abordables sont devenues des priorités essentielles de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe, comme le soulignent également des conclusions du Conseil ([9]) et des résolutions du Parlement européen ([10]). Les États membres ont demandé une révision des mécanismes et des mesures d'incitation au développement de médicaments adaptés au niveau des besoins médicaux non satisfaits, tout en garantissant la viabilité des systèmes de santé, l'accès des patients et la disponibilité de médicaments abordables dans tous les États membres. ***Il est important de contrôler et d'évaluer l'accès aux médicaments au niveau de l'Union afin de comprendre les résultats obtenus grâce aux mesures d'incitation. [Am. 28]***

([9]) Conclusions du Conseil sur le renforcement de l'équilibre au sein des systèmes pharmaceutiques de l'UE et de ses États membres (JO C 269 du 23.7.2016, p. 31). Conclusions du Conseil sur l'accès aux médicaments et aux dispositifs médicaux pour une UE plus forte et résiliente (2021/C 269 I/02).

([10]) Résolution du Parlement européen du 2 mars 2017 sur les options de l'Union européenne pour améliorer l'accès aux médicaments [2016/2057(INI)] et résolution du Parlement européen du 17 septembre 2020 sur la pénurie de médicaments — comment faire face à un problème émergent [2020/2071(INI)].

(46) L'accès comprend également la notion de «caractère abordable». À cet égard, la législation pharmaceutique de l'Union respecte la compétence des États membres en matière de fixation des prix et du niveau de remboursement des médicaments. De manière complémentaire, elle vise à avoir une incidence positive sur le caractère abordable et la viabilité des systèmes de santé grâce à des mesures qui soutiennent la concurrence des médicaments génériques et biosimilaires. La concurrence des médicaments génériques et biosimilaires devrait également, à son tour, améliorer l'accès des patients aux médicaments.

***(46 bis) Les États membres appliquent diverses procédures et mesures en matière de fixation des prix et du niveau de remboursement des médicaments. Ces procédures et mesures ont une incidence significative sur l'accès aux médicaments, notamment en ce qui concerne la rapidité d'accès. De même, les États membres appliquent des procédures et des mesures spécifiques pour promouvoir la concurrence par des médicaments génériques et biosimilaires. Compte tenu des compétences des États membres et des disparités qui peuvent être observées en matière d'accès aux médicaments dans l'ensemble de l'Union, il convient de privilégier l'échange de bonnes pratiques entre les autorités nationales compétentes dans ce domaine. La Commission devrait d'ailleurs jouer un rôle propre de facilitateur en la matière. [Am. 29]***

(47) Afin d'assurer le dialogue entre tous les acteurs du cycle de vie des médicaments, les discussions sur les questions liées à l'application des règles relatives à la prolongation de la protection réglementaire des données ~~aux fins de la mise sur le marché~~ ont lieu au sein du comité pharmaceutique. La Commission peut inviter les organismes chargés de l'évaluation des technologies de la santé visés dans le règlement (UE) 2021/2282 ou les organismes nationaux chargés de la fixation des prix et du niveau de remboursement, selon les besoins, à participer aux délibérations du comité pharmaceutique. ***[Am. 30]***

(48) Bien que les décisions en matière de fixation des prix et du niveau de remboursement des médicaments relèvent de la compétence des États membres, la stratégie pharmaceutique pour l'Europe a annoncé des actions visant à soutenir la coopération entre les États membres afin de rendre les médicaments plus abordables**. *Bien que le prix payé dans un État membre donné reflète la préférence d'un système national de santé, une meilleure coordination en matière de fixation des prix et de marchés publics pourrait contribuer à un accès plus équitable et plus rapide aux médicaments, y compris pour les États membres dont le pouvoir d'achat est plus faible. La Commission peut soutenir des initiatives telles que l'initiative BeNeLuxA relative à la politique pharmaceutique et à la déclaration de La Valette***. La Commission a transformé le groupe des autorités nationales compétentes en matière de fixation des prix et du niveau de remboursement des médicaments et des caisses d'assurance maladie publiques (NCAPR), qui n'était auparavant qu'une enceinte ad hoc, en un réseau de coopération volontaire continue dans le but d'échanger des informations et des bonnes pratiques sur les politiques en matière de tarification, de paiement et de passation de marchés afin de rendre les médicaments plus abordables ainsi que d'améliorer le rapport coût-efficacité des médicaments et la viabilité des systèmes de santé. La Commission est déterminée à intensifier cette coopération et à soutenir plus avant l'échange d'informations entre les autorités nationales, notamment sur les marchés publics de médicaments, tout en respectant pleinement les compétences des États membres dans ce domaine. La Commission ***devrait publier des orientations sur la meilleure manière de mettre en œuvre les critères de l'«offre économiquement la plus avantageuse» dans les marchés publics, qui visent à garantir le meilleur rapport qualité-prix plutôt que de se fonder uniquement sur les critères du prix le plus bas. La Commission*** peut également inviter les membres du NCAPR à participer aux délibérations du comité pharmaceutique sur des sujets susceptibles d'avoir une incidence sur les politiques en matière de fixation des prix et du niveau de remboursement des médicaments, tels que les mesures d'incitation au lancement sur le marché. ***La passation conjointe de marchés devrait avoir pour objectif de ne pas nuire à l'accès aux médicaments pour les pays qui ne participent pas à la procédure d'appel d'offres concernée. [Am. 31]***

(49) La passation conjointe de marchés, que ce soit à l'intérieur d'un pays ou entre pays, peut améliorer l'accès aux médicaments, le caractère abordable des médicaments et la sécurité de l'approvisionnement en médicaments, en particulier pour les petits pays. Les États membres intéressés par la passation conjointe de marchés publics de médicaments peuvent appliquer la directive 2014/24/UE ([11]), qui définit les procédures d'achat pour les acheteurs publics, l'accord de passation conjointe de marché ([12]) et la proposition de révision du règlement financier ([13]). À la demande des États membres, la Commission peut aider les États membres intéressés en facilitant la coordination

([11]) Directive 2014/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 février 2014 sur la passation des marchés publics et abrogeant la directive 2004/18/CE (JO L 94 du 28.3.2014, p. 65).

([12]) Règlement (UE) 2022/2371 du Parlement européen et du Conseil du 23 novembre 2022 concernant les menaces transfrontières graves pour la santé et abrogeant la décision n° 1082/2013/UE (JO L 314 du 6.12.2022, p. 26).

([13]) COM(2022) 223 final.

pour permettre l'accès des patients de l'Union aux médicaments ainsi que l'échange d'informations, en particulier pour les médicaments destinés au traitement des maladies rares et chroniques. ***En cas de passation conjointe de marchés publics de médicaments à titre de contre-mesure médicale en cas de menaces transfrontières graves pour la santé, le règlement (UE) 2022/2371 du Parlement européen et du Conseil*** [14] ***s'applique. [Am. 32]***

(50) L'établissement d'une définition fondée sur des critères du concept de «besoin médical non satisfait» est nécessaire afin d'encourager le développement de médicaments dans des domaines thérapeutiques qui sont actuellement négligés. Afin que le concept de «besoin médical non satisfait» tienne compte des progrès scientifiques et technologiques et des connaissances actuelles concernant les maladies négligées ***et empêche des extensions de la protection des données qui ne seraient pas conformes à cet objectif en raison d'une interprétation imprécise du concept de «besoin médical non satisfait»***, la Commission devrait préciser ~~et mettre à jour, par voie d'actes d'exécution,~~ les critères de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement ainsi que la définition des expressions «la morbidité ou la mortalité reste élevée» et «population de patients concernée», après évaluation scientifique par l'Agence. L'Agence sollicitera la contribution d'un large éventail d'autorités ou d'organismes actifs tout au long du cycle de vie des médicaments dans le cadre du processus de consultation établi en vertu du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé] et tiendra également compte des initiatives scientifiques menées à l'échelle de l'Union ou entre les États membres liées à l'analyse des besoins médicaux non satisfaits, à la charge de morbidité et à l'établissement de priorités pour la recherche et le développement. ***L'Agence devrait également recueillir les contributions d'autres parties prenantes concernées, y compris les populations de patients concernées.*** Les critères relatifs à un «besoin médical non satisfait» peuvent ensuite être utilisés par les États membres pour recenser des domaines d'intérêt thérapeutique spécifiques***, mais ils ne doivent pas nécessairement avoir d'effet automatique sur les décisions des États membres en matière de fixation des prix et du niveau de remboursement des médicaments, qui devraient tenir compte d'autres facteurs que ceux énoncés dans la définition établie par la présente directive, en particulier l'évaluation des technologies de la santé. [Am. 33]***

***(50 bis) Le concept de morbidité dans la définition de «besoin médical non satisfait» devrait englober une multitude de facteurs. La morbidité devrait s'entendre comme incluant des aspects relatifs à la qualité de vie des patients, à la lourdeur de la maladie et des traitements et à l'incapacité d'exercer des activités de la vie quotidienne. L'évaluation d'un «besoin médical non satisfait» devrait donc tenir compte des données pertinentes relatives à l'expérience des patients. [Am. 34]***

(51) L'ajout de nouvelles indications thérapeutiques à un médicament autorisé contribue à améliorer l'accès des patients à des thérapies supplémentaires et devrait par conséquent être encouragé.

***(51 bis) Le repositionnement des médicaments non protégés par un brevet pour développer de nouvelles options thérapeutiques devrait être soutenu, car il peut élargir l'accès de manière abordable, offrant ainsi des avantages significatifs aux patients. [Am. 35]***

(52) En ce qui concerne la demande ~~initiale~~ d'autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant une nouvelle substance active, il convient d'encourager la soumission d'essais cliniques incluant comme comparateur un traitement existant fondé sur des données probantes, afin de favoriser la production de données cliniques comparatives pertinentes et donc susceptibles d'étayer les évaluations ultérieures des technologies de la santé et les décisions des États membres en matière de fixation des prix et du niveau de remboursement des médicaments. ***Les autorités compétentes nationales et l'Agence devraient encourager, lorsque cela est possible, le recours à des études qui comparent la nouvelle substance active au traitement existant lorsqu'elles donnent des conseils réglementaires avant d'accorder l'autorisation de mise sur le marché de médicaments. [Am. 36]***

(53) Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché devrait***, dans le cadre de ses responsabilités,*** assurer l'approvisionnement approprié et continu d'un médicament tout au long de sa durée de vie~~, que ce médicament bénéficie ou non d'une mesure d'incitation à l'approvisionnement.~~***. [Am. 37]***

(54) Les micro, petites et moyennes entreprises (PME), les entités à but non lucratif ou les entités ayant une expérience limitée du système de l'Union devraient bénéficier d'un délai supplémentaire pour ~~mettre sur le marché~~ ***introduire une demande de fixation des prix et du niveau de remboursement d'***un médicament dans les États membres où l'autorisation de mise sur le marché est valable, ~~afin de bénéficier d'une protection réglementaire supplémentaire des données~~***et lorsqu'un État membre en a fait la demande. [Am. 38]***

(55) ~~Lorsqu'ils appliquent les dispositions relatives aux mesures d'incitation à la mise sur le marché,~~ Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les États membres devraient faire tout ce qui est en leur pouvoir pour parvenir à un approvisionnement en médicaments convenu d'un commun accord, conformément aux besoins de l'État membre concerné, sans retarder ou empêcher indûment l'autre partie de jouir des droits que lui confère la présente directive. ***[Am. 39]***

---

[14] ***Règlement (UE) 2022/2371 du Parlement européen et du Conseil du 23 novembre 2022 concernant les menaces transfrontières graves pour la santé et abrogeant la décision n° 1082/2013/UE (JO L 314 du 6.12.2022, p. 26).***

~~(56) Les États membres ont la possibilité de déroger à la condition de lancement sur leur territoire aux fins de la prolongation de la protection des données pour le lancement sur le marché. Cela peut se faire au moyen d'une déclaration de non-objection à prolonger la période de protection réglementaire des données. Cela devrait être le cas notamment lorsque le lancement dans un État membre donné est matériellement impossible ou lorsqu'un État membre souhaite, pour des raisons particulières, que le lancement ait lieu plus tard.~~ **[Am. 40]**

(57) La ~~fourniture de documents par~~***demande de fixation des prix et du niveau de remboursement dans*** les États membres ~~concernant la prolongation de la protection des données aux fins de l'approvisionnement en médicaments dans tous les États membres où une autorisation de mise sur le marché est valable, en particulier la dérogation aux conditions de cette prolongation,~~ n'a, à aucun moment, une incidence négative sur les compétences des États membres en ce qui concerne l'approvisionnement, la fixation des prix des médicaments ou leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie. ~~Les États membres ne renoncent pas à la possibilité de demander la mise en circulation ou l'approvisionnement du médicament concerné à tout moment avant, pendant ou après la prolongation de la période de protection des données.~~ ***[Am. 41]***

(58) Une autre façon de démontrer l'approvisionnement consiste à inclure les médicaments dans une liste positive de médicaments couverts par le système national d'assurance maladie, conformément à la directive 89/105/CEE ***du Conseil*** ([15]). Les négociations correspondantes entre les entreprises et l'État membre devraient être menées de bonne foi***, et toutes les parties devraient respecter les délais fixés dans la directive 89/105/CEE. [Am. 42]***

***(58 bis) Les soins de santé transfrontières sont une voie importante pour permettre aux patients d'accéder à des médicaments qui, autrement, pourraient ne pas leur être accessibles. Afin de favoriser l'accès aux médicaments, en particulier dans le cas de petites populations de patients, par exemple en ce qui concerne les maladies infantiles ou rares, populations qui sont souvent défavorisées en matière d'accès aux médicaments, ou lorsque l'administration d'un médicament nécessite des compétences ou des infrastructures particulières, il convient de soutenir la mise en œuvre intégrale de la directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil*** ([16])***. Il est important, à cet égard, d'envisager toutes les voies possibles de mise à disposition des médicaments aux patients. Les autorités compétentes des États membres devraient donc utiliser le NCAPR pour échanger et partager les bonnes pratiques en ce qui concerne la mise en œuvre des accords et négociations en matière d'accès transfrontière. [Am. 43]***

~~(59) Un État membre qui estime que les conditions d'approvisionnement ne sont pas remplies sur son territoire devrait fournir une déclaration motivée de non-conformité au plus tard dans le cadre de la procédure du comité permanent des médicaments à usage humain de la modification liée à la mise en place de la mesure d'incitation concernée.~~ ***[Am. 44]***

(60) La Commission et les États membres surveillent en permanence les données et les enseignements tirés de l'application du système de mesures d'incitation afin d'améliorer, y compris par voie d'actes d'exécution, la manière dont ces dispositions sont appliquées. La Commission établit une liste des points de contact nationaux à cet égard.

(61) Lorsqu'une licence obligatoire a été octroyée par une autorité compétente de l'Union ~~pour faire face à une urgence de santé publique~~***dans les conditions prévues par le droit de l'Union et dans le respect des accords internationaux***, la protection réglementaire des données peut, si elle est toujours en vigueur, empêcher l'utilisation efficace de la licence obligatoire, car elle entrave l'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques et, partant, l'accès aux médicaments nécessaires pour faire face à la crise. C'est pourquoi la protection des données et du marché devrait être suspendue ~~lorsqu'une licence obligatoire a été octroyée pour faire face à une urgence de santé publique~~. Une telle suspension de la protection réglementaire des données ne devrait être autorisée que pour la licence obligatoire octroyée et son bénéficiaire. La suspension doit être conforme à l'objectif, au champ d'application territorial, à la durée et à l'objet de la licence obligatoire octroyée. ***[Am. 45]***

(62) La suspension de la protection réglementaire des données ne devrait être accordée que pour la durée de la licence obligatoire ***dans les États membres où la licence obligatoire a été octroyée***. Une «suspension» de la protection des données et du marché ~~en cas d'urgence de santé publique~~***conformément à une licence obligatoire octroyée par une autorité compétente dans l'Union dans les conditions prévues par le droit de l'Union et dans le respect des***

([15]) ***Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie (JO L 40 du 11.2.1989, p. 8).***

([16]) ***Directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers (JO L 88 du 4.4.2011, p. 45).***

***accords internationaux*** signifie que la protection des données et du marché ne produit aucun effet à l'égard du titulaire de la licence obligatoire tant que celle-ci est en vigueur. Lorsque la licence obligatoire prend fin, la protection des données et du marché reprend ses effets. La suspension ne devrait pas entraîner une prolongation de la durée initiale. ***[Am. 46]***

(63) Il est actuellement possible pour les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques, biosimilaires, hybrides et biohybrides de mener des études et des essais ainsi que de satisfaire aux exigences pratiques nécessaires afin d'obtenir les autorisations réglementaires pour ces médicaments pendant la durée de protection du brevet ou du certificat complémentaire de protection (CCP) du médicament de référence, sans que cela soit considéré comme une violation du brevet ou du CCP. L'application de cette exemption limitée est toutefois fragmentée dans l'Union et il est jugé nécessaire, afin de faciliter l'entrée sur le marché des médicaments génériques, biosimilaires, hybrides et biohybrides qui reposent sur un médicament de référence, de clarifier son champ d'application afin de garantir une application harmonisée dans tous les États membres, en ce qui concerne tant les bénéficiaires que les activités couvertes. L'exemption doit être limitée à la réalisation d'études et d'essais et à d'autres activités nécessaires au processus d'approbation réglementaire, à l'évaluation des technologies de la santé, à la fixation des prix et à la demande de remboursement, même si cela peut nécessiter des quantités importantes d'essais pour démontrer la fiabilité de la fabrication. Pendant la durée de protection du médicament de référence par un brevet ou un CCP, il ne peut y avoir d'utilisation commerciale des médicaments finaux obtenus aux fins de la procédure d'approbation réglementaire.

(64) La réforme de la législation pharmaceutique de l'Union permettra ***l'accomplissement de toutes les étapes nécessaires pour favoriser l'accès rapide aux médicaments génériques***, entre autres, la réalisation d'études à l'appui de la fixation des prix et du niveau de remboursement, ainsi que de la fabrication ou de l'achat de substances actives protégées par un brevet afin de demander des autorisations de mise sur le marché au cours de cette période, contribuant ainsi à l'entrée sur le marché ***en temps utile de médicaments, en particulier*** de médicaments génériques et biosimilaires dès le jour où expire la protection conférée par un brevet ou par un CCP. ***[Am. 47]***

(65) ***Le caractère prioritaire de la disponibilité en temps utile des médicaments génériques et biosimilaires a été souligné dans les conclusions du Conseil sur le renforcement de l'équilibre au sein des systèmes pharmaceutiques de l'Union européenne et de ses États membres*** [17]***, dans les conclusions du Conseil sur l'accès aux médicaments et aux dispositifs médicaux pour une UE plus forte et résiliente*** [18] ***et dans la résolution du Parlement européen du 2 mars 2017 sur les options de l'Union européenne pour améliorer l'accès aux médicaments*** [19]**.** Les autorités compétentes ne devraient refuser la validation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché tenant compte des données d'un médicament de référence que sur la base des motifs énoncés dans la présente directive. Il en va de même pour toute décision d'octroi, de modification, de suspension, de restriction ou de retrait de l'autorisation de mise sur le marché. Les autorités compétentes ne peuvent fonder leur décision sur aucun autre motif. En particulier, ces décisions ne peuvent pas être fondées sur la situation du médicament de référence en matière de brevet ou de CCP. ***Il convient donc d'interdire explicitement cette pratique. [Am. 48]***

***(65 bis) L'approche «Une seule santé» est nécessaire pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens, qui constitue l'une des menaces sanitaires actuelles les plus importantes. On estime que plus de 35 000 personnes dans l'Union/l'Espace économique européen et plus de 1,2 million de personnes dans le monde meurent chaque année en conséquence directe d'une infection due à des bactéries résistantes aux antibiotiques*** [20]***. Il est nécessaire de mettre en place une coopération de haut niveau entre les secteurs, ainsi qu'à l'échelle mondiale. La présente directive met en place une action coordonnée destinée à garantir la prévention et la réduction au minimum des risques pour l'environnement tout au long de la chaîne d'approvisionnement, de l'utilisation et de l'élimination, ainsi que la sensibilisation des patients, des consommateurs et des professionnels de santé et le recours prudent et responsable aux antimicrobiens. [Am. 49]***

(66) Afin de remédier au problème de la résistance aux antimicrobiens, les antimicrobiens devraient être conditionnés en quantités appropriées pour le cycle thérapeutique correspondant à ce produit, ***y compris, dans la mesure du possible, la délivrance à l'unité,*** et les règles nationales relatives aux antimicrobiens soumis à prescription devraient garantir qu'ils sont délivrés d'une manière qui correspond aux quantités prévues dans la prescription. ***La délivrance du nombre exact d'unités nécessaires pourrait contribuer à lutter contre la résistance aux antimicrobiens et à remédier aux incidences sur l'environnement. [Am. 50]***

---

([17]) ***JO C 269 du 23.7.2016, p. 31.***
([18]) ***JO C 269 I du 7.7.2021, p. 3.***
([19]) ***JO C 263 du 25.7.2018, p. 4.***
([20]) ***Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., et al., «Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis» (Charge mondiale de la résistance des bactéries aux antimicrobiens en 2019: une analyse systématique), Lancet, vol. 399, nº 10325, pp. 629-655.***

(67) La fourniture d'informations aux professionnels de la santé et aux patients sur l'utilisation, la conservation et l'élimination appropriées des antimicrobiens relève de la responsabilité commune des titulaires d'autorisations de mise sur le marché et des États membres~~, qui~~. ***Ces derniers*** devraient veiller à l'existence d'un système de collecte ***et d'élimination*** approprié pour tous les médicaments. ***[Am. 51]***

***(67 bis) Les pharmaciens et autres professionnels des soins de santé devraient jouer un rôle dans la gestion des antimicrobiens, notamment en prodiguant des conseils sur l'utilisation prudente des antibiotiques et des autres agents antimicrobiens ainsi que sur la façon de les éliminer correctement. [Am. 52]***

(68) Bien que la présente directive restreigne l'utilisation des antimicrobiens en soumettant ~~certaines catégories d'~~***les antibiotiques et les*** antimicrobiens ***qui présentent un risque identifié de résistance*** à prescription, en raison de l'augmentation de la résistance aux antimicrobiens dans l'Union, les autorités compétentes des États membres devraient envisager ***un certain nombre*** d'autres mesures, ~~par exemple~~***notamment*** l'élargissement du statut de prescription des antimicrobiens***, la restriction de l'utilisation de certains antimicrobiens à l'usage hospitalier, une formation obligatoire des professionnels des soins de santé sur les incidences environnementales liées à l'utilisation des médicaments et sur la gestion des antimicrobiens et leur bon usage,*** ou l'utilisation obligatoire de tests de diagnostic avant la prescription. Les ***États membres devraient également veiller à ce que des mesures soient mises en place pour protéger la prescription d'antibiotiques de l'influence d'une quelconque forme d'incitation économique offerte directement ou indirectement aux personnes qui prescrivent des médicaments, compte tenu des risques associés à la résistance aux antimicrobiens, et pour éviter les risques pour l'environnement, conformément à l'approche stratégique de l'Union européenne concernant les produits pharmaceutiques dans l'environnement. En outre, l'utilisation d'une association de plusieurs substances actives antimicrobiennes peut représenter un risque particulier en ce qui concerne le développement d'une résistance aux antimicrobiens. Il convient donc de ne prescrire l'utilisation d'une telle association que dans des cas exceptionnels, lorsque le rapport bénéfice-risque de cette association est favorable. Les*** autorités compétentes des États membres devraient ***favoriser la disponibilité de tests de diagnostic rapide dans les États membres et*** envisager ces mesures supplémentaires en fonction du niveau de résistance aux antimicrobiens sur leur territoire et des besoins des patients. ***[Am. 53]***

(69) La pollution des eaux et des sols par les résidus pharmaceutiques est un problème environnemental émergent et il est scientifiquement prouvé que la présence de ces substances dans l'environnement, du fait de leur fabrication, de leur utilisation et de leur élimination, constitue un risque pour l'environnement et la santé publique. L'évaluation de la législation a montré qu'il était nécessaire de renforcer les mesures existantes afin de réduire les incidences du cycle de vie des médicaments sur l'environnement et la santé publique. Les mesures prévues par la présente directive complètent les principaux actes législatifs en matière d'environnement, notamment la directive-cadre sur l'eau (2000/60/CE ([21])), la directive sur les normes de qualité environnementale (2008/105/CE ([22])), la directive sur les eaux souterraines (2006/118/CE ([23])), la directive sur le traitement des eaux urbaines résiduaires (91/271/CEE ([24])), la directive sur l'eau potable (2020/2184 ([25])) et la directive sur les émissions industrielles (2010/75/UE ([26])) ***et la directive relative aux déchets (2008/98/CE*** ([27])***)***. ***[Am. 54]***

***(69 bis) Les substances actives émises pendant la fabrication peuvent constituer une menace pour l'environnement et la santé publique. Par conséquent, il convient d'évaluer les risques pour l'environnement et d'y remédier tout au long du cycle de vie des médicaments, de leur fabrication à leur élimination en passant par leur utilisation. [Am. 55]***

***(69 ter) L'emballage des médicaments à l'unité, en particulier dans les pharmacies hospitalières, où de tels produits sont conditionnés et distribués en vrac, pourrait entraîner une diminution des matériaux d'emballage utilisés et contribuer ainsi à réduire l'empreinte environnementale des médicaments, y compris leurs déchets. L'emballage à l'unité peut également contribuer à atténuer les pénuries de médicaments et la résistance aux antimicrobiens.***

([21]) Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau (JO L 327 du 22.12.2000, p. 1).

([22]) Directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau, modifiant et abrogeant les directives 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE du Conseil et modifiant la directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil (JO L 348 du 24.12.2008, p. 84).

([23]) Directive 2006/118/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 sur la protection des eaux souterraines contre la pollution et la détérioration (JO L 372 du 27.12.2006, p. 19).

([24]) Directive 91/271/CEE du Conseil du 21 mai 1991 relative au traitement des eaux urbaines résiduaires (JO L 135 du 30.5.1991, p. 40).

([25]) Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte) (JO L 435 du 23.12.2020, p. 1).

([26]) Directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrées de la pollution) (refonte) (JO L 334 du 17.12.2010, p. 17).

([27]) ***Directive 2008/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 19 novembre 2008 relative aux déchets et abrogeant certaines directives (JO L 312 du 22.11.2008, p. 3).***

***En milieu hospitalier, l'utilisation d'unités à dose unique avec toutes les informations utiles pourrait en outre constituer une amélioration pour ce qui est du risque d'erreurs de médication et donc renforcer la protection des patients. Les États membres devraient encourager l'utilisation de blisters prédécoupés à doses unitaires en milieu hospitalier et, progressivement, dans les pharmacies, si nécessaire. [Am. 56]***

***(69 quater) L'utilisation de produits pharmaceutiques dans les médicaments à usage humain et vétérinaire, y compris les antimicrobiens, a augmenté leur concentration dans nombre de réservoirs environnementaux tels que les sols, les sédiments et les masses d'eau au cours des vingt dernières années, et leur concentration dans l'environnement risque de continuer de s'accroître en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population. Le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement risque de nuire non seulement aux écosystèmes et à la vie sauvage, mais également à l'efficacité de ces mêmes produits. En raison de la stabilité chimique et métabolique de certains produits pharmaceutiques, jusqu'à 90 % de leurs substances actives sont libérées dans l'environnement sous leur forme d'origine après utilisation. [Am. 57]***

(70) Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments dans l'Union devraient comprendre une évaluation des risques pour l'environnement (ERE) et des mesures d'atténuation des risques. Si le demandeur ne présente pas une évaluation complète ou suffisamment étayée des risques pour l'environnement ou s'il ne propose pas de mesures d'atténuation des risques pour répondre de manière satisfaisante aux risques mentionnés dans l'évaluation des risques pour l'environnement, il convient de refuser l'autorisation de mise sur le marché. Il convient d'actualiser l'évaluation des risques pour l'environnement lorsque de nouvelles données ou connaissances sur les risques en question sont disponibles.

***(70 bis) Dans les cas exceptionnels où l'ERE est incomplète en raison de données manquantes et où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut dûment justifier et étayer cet état de fait, la mise sur le marché du médicament devrait rester possible pour des raisons de santé publique et moyennant le respect de certaines conditions et obligations postérieures à l'autorisation. Si un médicament a été autorisé et que l'ERE s'avère incomplète en raison de données manquantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait transmettre, dans les délais convenus avec les autorités compétentes, l'ERE achevée et s'acquitter de toute autre obligation postérieure à l'autorisation. [Am. 58]***

(71) Les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché devraient tenir compte des procédures d'évaluation des risques pour l'environnement prévues par d'autres cadres juridiques de l'Union susceptibles de s'appliquer aux substances chimiques en fonction de leur utilisation. Outre le présent règlement, il existe quatre autres cadres principaux: i) le règlement (CE) nº 1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH); ii) le règlement (UE) nº 528/2012 sur les produits biocides; iii) le règlement (CE) nº 1107/2009 sur les produits phytopharmaceutiques (pesticides); et iv) le règlement (UE) 2019/6 sur les médicaments vétérinaires. Dans le cadre du pacte vert pour l'Europe, la Commission a proposé une approche «une substance, une évaluation» pour les produits chimiques ([28]), afin d'accroître l'efficacité du système d'enregistrement, de réduire les coûts et de limiter les essais inutiles sur les animaux. ***L'ERE couvre les risques liés à la production. De manière générale, il convient de considérer le respect, au stade de la fabrication, de la législation de l'Union et des États membres applicable en matière de protection de l'environnement comme une mesure d'atténuation des risques pertinente pour la production. Cela devrait également être le cas pour la production dans les pays tiers qui ont un niveau de protection de l'environnement équivalent à celui de l'Union. Des produits pharmaceutiques plus respectueux de l'environnement apporteraient une contribution positive à la santé humaine. [Am. 59]***

(72) Les émissions et les rejets d'antimicrobiens dans l'environnement à partir des sites de fabrication peuvent entraîner une résistance aux antimicrobiens, qui constitue une préoccupation mondiale, quel que soit le lieu où les émissions et les rejets ont lieu. Par conséquent, le champ d'application de l'ERE devrait être étendu afin de tenir compte du risque de sélection de la résistance aux antimicrobiens pendant tout le cycle de vie des antimicrobiens, y compris la fabrication. ***À la date d'adoption de la présente directive, aux fins de l'ERE, il n'existe pas de méthode scientifiquement convenue permettant de mesurer la résistance antimicrobienne autre que la résistance aux antibiotiques. La Commission devrait donc publier, après consultation de l'Agence européenne des médicaments (EMA), du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et de l'Agence européenne pour l'environnement (AEE), des lignes directrices sur la manière de procéder à des ERE de la sélection de la résistance aux antimicrobiens pour les microbes non bactériens. [Am. 60]***

(73) La proposition comprend également des dispositions relatives à une approche fondée sur les risques en ce qui concerne les obligations en matière d'ERE pour les titulaires d'autorisations de mise sur le marché avant octobre 2005 et la mise en place d'un système de monographies d'ERE pour les substances actives. Ce système devrait être mis à la disposition des demandeurs afin qu'ils puissent l'utiliser lorsqu'ils effectuent une ERE dans le cadre d'une nouvelle demande.

([28]) Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions intitulée «Le pacte vert pour l'Europe» [COM(2019) 640 final].

(74) En ce qui concerne les médicaments autorisés avant octobre 2005, pour lesquels aucune ERE n'a été réalisée, des dispositions particulières devraient être introduites afin de mettre en place un programme d'établissement des priorités fondé sur les risques aux fins de la remise ou de la mise à jour de l'ERE par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché.

***(74 bis) Conformément à la convention d'Aarhus sur l'accès à l'information, la participation du public au processus décisionnel et l'accès à la justice en matière d'environnement [29], le public a le droit d'obtenir des informations sur les questions environnementales, y compris sur l'ERE d'un produit pharmaceutique. [Am. 61]***

(75) Chypre, l'Irlande, Malte et l'Irlande du Nord sont historiquement dépendants de l'approvisionnement en médicaments depuis ou via des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord. À la suite du retrait du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord de l'Union européenne et de la Communauté européenne de l'énergie atomique, afin d'éviter les pénuries de médicaments et, en fin de compte, d'assurer un niveau élevé de protection de la santé publique, des dérogations spécifiques à la présente directive doivent être prévues pour l'approvisionnement en médicaments de Chypre, de l'Irlande, de Malte et de l'Irlande du Nord depuis ou via des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord. Afin de garantir une application uniforme du droit de l'Union dans les États membres, les dérogations applicables à Chypre, à l'Irlande et à Malte ne devraient avoir qu'un caractère temporaire.

(76) Afin que tous les enfants de l'Union aient accès aux produits spécifiquement autorisés pour un usage pédiatrique, lorsqu'un plan d'investigation pédiatrique approuvé a conduit à l'autorisation d'une indication pédiatrique pour un produit déjà mis sur le marché pour d'autres indications thérapeutiques, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait être tenu de mettre le produit sur les mêmes marchés dans un délai de deux ans à compter de la date d'approbation de l'indication.

(77) Dans l'intérêt de la santé publique, il est nécessaire de garantir la disponibilité continue de médicaments sûrs et efficaces autorisés pour des indications pédiatriques. Par conséquent, si le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché compte retirer du marché un médicament de cette nature, des dispositions devraient être prévues pour permettre à la population pédiatrique de continuer à avoir accès à ce médicament. Afin de contribuer à ce résultat, l'Agence devrait être informée en temps utile de toute intention en ce sens et elle devrait rendre celle-ci publique.

(78) Afin d'éviter des charges administratives et financières inutiles, tant pour les titulaires d'autorisations de mise sur le marché que pour les autorités compétentes, certaines mesures de rationalisation devraient être introduites, conformément au principe du «numérique par défaut». Il convient d'introduire la demande par voie électronique d'autorisation de mise sur le marché et de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché.

(79) D'une manière générale, des plans de gestion des risques pour les médicaments génériques et biosimilaires ne devraient pas être élaborés et présentés, étant donné que le médicament de référence dispose d'un tel plan, sauf dans des cas particuliers, où un plan de gestion des risques devrait être fourni. En outre, d'une manière générale, une autorisation de mise sur le marché devrait être octroyée pour une durée illimitée. À titre exceptionnel, un renouvellement ne peut être décidé que pour des raisons justifiées liées à la sécurité du médicament.

(80) En cas de risque pour la santé publique, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou les autorités compétentes devraient être en mesure de mettre en place, de leur propre initiative, des mesures de restriction urgentes motivées par la sécurité ou l'efficacité. Dans ce cas, lorsque la procédure de saisine est lancée, il convient d'éviter toute duplication de l'évaluation.

(81) Afin de répondre aux besoins des patients, un nombre croissant de médicaments innovants dérivent d'autres produits ou sont associés à d'autres produits qui peuvent être fabriqués ou testés et réglementés par plus d'un cadre juridique de l'Union. De même, les mêmes sites sont de plus en plus surveillés par les autorités établies en vertu de différents cadres juridiques de l'Union. Afin de garantir une production et une supervision sûres et efficaces de ces produits et de permettre une livraison appropriée aux patients, il est important d'assurer la cohérence. La cohérence et l'alignement suffisant ne peuvent être assurés que grâce à une coopération appropriée dans le développement des pratiques et des principes appliqués dans les différents cadres juridiques de l'Union. Par conséquent, une coopération appropriée devrait être prévue dans plusieurs dispositions de la présente directive, telles que celles relatives aux avis de classification, à la surveillance ou à l'élaboration de lignes directrices.

[29] ***JO L 124 du 17.5.2005, p. 4.***

(82) En ce qui concerne les produits qui associent un médicament et un dispositif médical, il convient de préciser l'applicabilité des deux cadres réglementaires respectifs et de garantir l'interaction appropriée entre les deux cadres réglementaires applicables. Il en va de même pour les associations de produits médicaux et de produits autres que des dispositifs médicaux.

(83) Afin de garantir que les autorités compétentes disposent de toutes les informations nécessaires à leur évaluation dans le cas d'associations intégrales d'un médicament et d'un dispositif médical ou d'associations d'un médicament et d'un produit autre qu'un dispositif médical, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit des données établissant l'utilisation sûre et efficace de l'association intégrale du médicament et du dispositif médical ou de l'association du médicament et d'un produit autre qu'un dispositif médical. Il convient que l'autorité compétente évalue le rapport bénéfice-risque de l'association intégrale en tenant compte de l'adéquation de l'utilisation du médicament avec le dispositif médical ou avec un produit autre qu'un dispositif médical.

(84) Afin de garantir que les autorités compétentes disposent de toutes les informations nécessaires à l'évaluation des médicaments s'employant exclusivement avec un dispositif médical (c'est-à-dire les médicaments emballés avec un dispositif médical ou destinés à être utilisés avec un dispositif médical référencé dans le résumé des caractéristiques du produit), le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit des données établissant l'utilisation sûre et efficace du médicament en tenant compte de son utilisation avec le dispositif médical. Il convient que l'autorité compétente évalue le rapport bénéfice-risque du médicament, en tenant compte également de l'utilisation du médicament avec le dispositif médical.

(85) La directive précise également qu'un dispositif médical faisant partie d'une association intégrale doit être conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil ([30]). Un dispositif médical s'employant exclusivement avec un dispositif médical doit répondre à toutes les exigences du règlement (UE) 2017/745. Un médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical et dont l'action n'est pas accessoire à celle du dispositif médical est conforme aux exigences de la présente directive et du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé] compte tenu de son utilisation avec le dispositif médical, sans préjudice des exigences spécifiques du règlement (UE) 2017/745.

(86) Pour tous ces produits (associations intégrales d'un médicament et d'un dispositif médical, médicaments s'employant exclusivement avec des dispositifs médicaux et associations d'un médicament avec un produit autre qu'un dispositif médical), l'autorité compétente devrait également pouvoir demander au demandeur de l'autorisation de mise sur le marché de transmettre toute information supplémentaire nécessaire et le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché devrait être tenu de fournir toute information demandée. En ce qui concerne les médicaments s'employant exclusivement avec un dispositif médical et dont l'action n'est pas accessoire à celle du dispositif médical, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit également, à la demande de l'autorité compétente, toute information supplémentaire relative au dispositif médical, compte tenu de son utilisation avec le médicament, et qui revêt un intérêt pour la surveillance postautorisation du médicament, sans préjudice des exigences spécifiques du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé].

(87) En ce qui concerne l'association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical ainsi que l'association d'un médicament et d'un produit autre qu'un dispositif médical, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait également assumer la responsabilité globale de l'ensemble du produit en ce qui concerne la conformité du médicament avec les exigences de la présente directive et du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé] et devrait assurer la coordination du flux d'informations entre les secteurs tout au long de la procédure d'évaluation et du cycle de vie du médicament.

(88) Afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament à tous les stades de la fabrication et de la distribution, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est responsable, si nécessaire, de la traçabilité d'une substance active, d'un excipient ou de toute autre substance utilisé(e) dans la fabrication du médicament et destiné(e) à faire partie du médicament ou susceptible d'être présent(e) dans le médicament, par exemple des impuretés, des produits de dégradation ou des contaminants.

([30]) Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE du Conseil (JO L 117 du 5.5.2017, p. 1).

(89) Dans l'intérêt de la santé publique, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient pouvoir assurer la traçabilité de toute substance utilisée dans un médicament, destinée à faire partie d'un médicament ou susceptible d'être présente dans un médicament à tous les stades de la fabrication et de la distribution, et identifier toute personne physique ou morale qui leur a fourni ces substances. Par conséquent, il convient de mettre en place des procédures et des systèmes pour fournir ces informations au cas où elles seraient nécessaires en vue de garantir la qualité, la sécurité ou l'efficacité des médicaments.

(90) Il est reconnu que le développement de produits pharmaceutiques est un domaine dans lequel ni la science ni la technologie ne s'arrêtent. Au cours des dernières décennies, de nouvelles catégories de médicaments ont vu le jour, des médicaments biologiques aux biosimilaires, en passant par les médicaments de thérapie innovante et, à l'avenir, les phagothérapies. Ces catégories de produits peuvent, dans certains cas, nécessiter des règles adaptées afin de tenir pleinement compte de leurs caractéristiques spécifiques. C'est pourquoi un cadre juridique prospectif devrait inclure des dispositions permettant de tels cadres adaptés sous réserve de critères stricts et d'une habilitation de la Commission guidée par la contribution scientifique de l'Agence européenne des médicaments.

(91) Les adaptations peuvent comporter des exigences adaptées, renforcées, supprimées ou différées par rapport aux médicaments standard. Il pourrait notamment s'agir de modifications des exigences relatives au dossier de ces médicaments, de la manière dont leur qualité, leur sécurité et leur efficacité sont démontrées par les demandeurs ou de contrôles de fabrication adaptés et d'exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication, ainsi que de méthodes de contrôle supplémentaires avant et pendant l'administration et l'utilisation de ces médicaments. Les adaptations ne devraient toutefois pas aller au-delà de ce qui est nécessaire pour réaliser l'objectif d'adaptation aux caractéristiques spécifiques.

(92) Afin d'améliorer la préparation et la riposte face aux menaces sanitaires, en particulier face à l'émergence de la résistance aux antimicrobiens, des cadres adaptés peuvent être utiles pour faciliter la modification rapide de la composition des antimicrobiens afin de maintenir leur efficacité. L'utilisation de plateformes établies permettrait une adaptation efficace et rapide de ces médicaments au contexte clinique.

(93) Afin d'optimiser l'utilisation des ressources tant pour les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché que pour les autorités compétentes et d'éviter la répétition de l'évaluation des substances actives chimiques des médicaments ***qui incluent les thérapies cellulaires et géniques***, les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché devraient pouvoir s'appuyer sur un certificat du dossier permanent de la substance active ou sur une monographie de la Pharmacopée européenne, au lieu de fournir les données pertinentes requises conformément à l'annexe II. Un certificat du dossier permanent de la substance active peut être délivré par l'Agence lorsque les données pertinentes sur la substance active concernée ne sont pas déjà couvertes par une monographie de la Pharmacopée européenne ou par un autre certificat du dossier permanent de la substance active. La Commission devrait être habilitée à établir la procédure d'évaluation unique d'un dossier permanent de la substance active. Afin d'optimiser encore l'utilisation des ressources, la Commission devrait être habilitée à autoriser l'utilisation d'un programme de certification également pour des dossiers permanents ***supplémentaires, y compris des dossiers permanents*** de ~~la~~ qualité ~~supplémentaire~~, c'est-à-dire pour des substances actives autres que des substances actives chimiques, ou pour d'autres substances présentes ou utilisées dans la fabrication d'un médicament, requises conformément à l'annexe II, par exemple dans le cas d'excipients, d'adjuvants, de ***matières premières, de vecteurs viraux et d'autres matières de départ, de milieux de culture, de*** précurseurs radiopharmaceutiques et d'intermédiaires de substances actives nouveaux, lorsque l'intermédiaire est une substance active chimique en soi ou utilisée en combinaison avec une substance biologique***, ainsi que pour les matières premières et les matières de départ utilisées en thérapie cellulaire et génique***. ***[Am. 62]***

(94) Pour des raisons de santé publique et de cohérence juridique et afin de réduire la charge administrative et de renforcer la prévisibilité pour les opérateurs économiques, il convient de soumettre à des règles harmonisées les modifications apportées à l'ensemble des types d'autorisations de mise sur le marché.

(95) Les termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament peuvent être modifiés après qu'elle a été octroyée. Si les éléments essentiels d'une modification sont définis dans la présente directive, la Commission devrait être habilitée à les compléter en définissant d'autres éléments nécessaires, à adapter le système aux progrès scientifiques et technologiques, y compris la numérisation, et à veiller à ce que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les autorités compétentes n'aient pas à supporter de charges administratives inutiles.

(96) Les progrès scientifiques et technologiques dans le domaine de l'analyse des données et des infrastructures de données apportent un soutien précieux au développement, à l'autorisation et à la surveillance des médicaments. La transformation numérique a eu une incidence sur la prise de décisions en matière de réglementation, la rendant plus axée sur les données et multipliant les possibilités pour les autorités réglementaires d'accéder aux données

probantes, tout au long du cycle de vie d'un médicament. La présente directive reconnaît la capacité des autorités compétentes des États membres à accéder aux données fournies indépendamment du demandeur ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à les analyser. Sur cette base, les autorités compétentes des États membres devraient prendre l'initiative de mettre à jour le résumé des caractéristiques du produit lorsque de nouvelles données en matière d'efficacité ou de sécurité ont une incidence sur le rapport bénéfice-risque d'un médicament.

(97) L'accès aux données individuelles des patients issues d'études cliniques dans un format structuré permettant des analyses statistiques est précieux pour aider les régulateurs à comprendre les données probantes fournies et pour éclairer la prise de décisions en matière de réglementation concernant le rapport bénéfice-risque d'un médicament. L'introduction d'une telle possibilité dans la législation est importante afin de permettre une évaluation des bénéfices et des risques fondée sur des données à tous les stades du cycle de vie d'un médicament. Par conséquent, la présente directive habilite les autorités compétentes des États membres à demander ces données dans le cadre de l'évaluation des demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché et des demandes de modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché postérieures à l'octroi de celle-ci. Étant donné le caractère sensible des données de santé, les autorités compétentes devraient garantir leurs opérations de traitement et veiller à ce qu'elles respectent les principes relatifs à la protection des données tels que la licéité, la loyauté et la transparence, la limitation des finalités, la minimisation des données, l'exactitude, la limitation de la conservation, l'intégrité et la confidentialité. Lorsqu'il est nécessaire, aux fins de la présente directive, de traiter des données à caractère personnel, il convient de procéder à ce traitement conformément aux dispositions du droit de l'Union relatives à la protection des données à caractère personnel. Tout traitement de données à caractère personnel en vertu de la présente directive devrait être effectué conformément aux règlements (UE) 2016/679 ([31]) et (UE) 2018/1725 ([32]) du Parlement européen et du Conseil.

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

(99) Afin de garantir la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, les systèmes de pharmacovigilance dans l'Union doivent être adaptés constamment aux progrès scientifiques et techniques.

(100) Il faut tenir compte des changements qui découlent de l'harmonisation internationale des définitions, de la terminologie et des progrès technologiques dans le domaine de la pharmacovigilance.

(101) L'utilisation accrue des réseaux électroniques pour la transmission d'informations sur les effets indésirables des médicaments mis sur le marché dans l'Union a pour but de permettre aux autorités compétentes d'assurer simultanément la mise en commun de ces informations. ***À cet égard, les États membres devraient s'efforcer d'informer directement les parties prenantes qui signalent des effets indésirables en cas de mise à jour du profil de sécurité des médicaments. [Am. 63]***

(102) Il est de l'intérêt de l'Union de veiller à la cohérence des systèmes de pharmacovigilance dont relèvent, d'une part, les médicaments ayant fait l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée et, d'autre part, ceux qui ayant fait l'objet d'une procédure d'un autre type.

(103) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient être responsables du suivi de la pharmacovigilance concernant les médicaments qu'ils mettent sur le marché.

(104) L'utilisation de colorants dans les médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires est actuellement régie par la directive 2009/35/CE du Parlement européen et du Conseil ([33]), et limitée aux colorants autorisés conformément au règlement (CE) nº 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil sur les additifs alimentaires ([34]), dont les

([31]) Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) (JO L 119 du 4.5.2016, p. 1).

([32]) Règlement (UE) 2018/1725 du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2018 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel par les institutions, organes et organismes de l'Union et à la libre circulation de ces données, et abrogeant le règlement (CE) nº 45/2001 et la décision nº 1247/2002/CE (JO L 295 du 21.11.2018, p. 39).

([33]) Directive 2009/35/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2009 relative aux matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration (JO L 109 du 30.4.2009, p. 10).

([34]) Règlement (CE) nº 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires (JO L 354 du 31.12.2008, p. 16).

spécifications sont définies dans le règlement (UE) nº 231/2012 de la Commission ([35]). Les utilisations d'excipients autres que des colorants dans les médicaments sont soumises aux règles de l'Union relatives aux médicaments et sont évaluées dans le cadre de l'établissement du profil global bénéfice-risque d'un médicament.

(105) L'expérience a montré la nécessité de maintenir, dans une certaine mesure, le principe de l'utilisation dans les médicaments des colorants autorisés comme additifs alimentaires. Toutefois, il convient également de prévoir une évaluation spécifique pour l'utilisation du colorant dans les médicaments lorsqu'un additif alimentaire est retiré de la liste de l'Union des additifs alimentaires. Par conséquent, dans ce cas précis, l'EMA devrait procéder à sa propre évaluation de l'utilisation du colorant dans les médicaments, en tenant compte de l'avis de l'EFSA et des données scientifiques qui le sous-tendent, ainsi que de toute donnée scientifique supplémentaire, et en accordant une attention particulière à l'utilisation dans les médicaments. L'EMA devrait également être responsable du suivi de toute donnée scientifique concernant les colorants conservés pour un usage médical spécifique uniquement. Par conséquent, il y a lieu d'abroger la directive 2009/35/CE.

(106) En ce qui concerne la surveillance et les inspections, la fabrication et l'importation de matières de départ ou de produits intermédiaires, ainsi que d'excipients fonctionnels, font l'objet d'une surveillance en raison de leur action accessoire sur la substance active et de leur incidence possible sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

(107) Toute réglementation en matière de fabrication et de distribution des médicaments devrait avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.

(108) Il importe que, dans les États membres, la surveillance et le contrôle de la fabrication et de la distribution des médicaments soient assurés par des représentants officiels de l'autorité compétente répondant à des conditions minimales de qualification.

(109) Dans certains cas, les étapes de fabrication ou d'essai des médicaments doivent avoir lieu dans des sites situés à proximité des patients, par exemple pour les médicaments de thérapie innovante ayant une durée de conservation courte. Dans ces cas, il peut être nécessaire de décentraliser ces étapes de fabrication ou d'essai sur plusieurs sites afin que les médicaments parviennent aux patients dans toute l'Union. Lorsque les étapes de fabrication ou d'essai sont décentralisées, elles devraient être effectuées sous la responsabilité de la personne qualifiée d'un site central autorisé***. En outre, afin d'assurer le bon fonctionnement des sites décentralisés au titre du présent cadre, sans heurts avec les activités pertinentes pour d'autres cadres juridiques de l'Union, les autorités compétentes des États membres qui supervisent un site décentralisé devraient coordonner leurs activités et leurs tâches de supervision avec les autorités compétentes chargées de la supervision des activités de fabrication ou d'essai au titre d'autres actes de l'Union***. Les sites décentralisés ne devraient pas nécessiter une autorisation de fabrication distincte de celle accordée au site central concerné, mais devraient être enregistrés par l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le site décentralisé est établi. Dans le cas de médicaments contenant des SoHO autologues, consistant en de telles substances ou issus de telles substances, les sites décentralisés doivent être enregistrés en tant qu'entité SoHO telle que définie dans [le règlement SoHO] et en application dudit règlement pour les activités d'examen des donneurs et d'évaluation de leur admissibilité, de contrôle des donneurs et de prélèvement, ou simplement pour le prélèvement dans le cas de produits fabriqués pour un usage autologue. ***[Am. 64]***

(110) Il convient de garantir la qualité des médicaments fabriqués ou disponibles dans l'Union, en exigeant que les substances actives qui entrent dans leur composition soient conformes aux principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication. Il s'est révélé nécessaire de renforcer les dispositions de l'Union relatives aux inspections et de constituer une base de données de l'Union sur les résultats de ces inspections.

(111) La vérification du respect des exigences légales en matière de fabrication, de distribution et d'utilisation des médicaments par les entités concernées, au moyen d'un système de surveillance, est d'une importance fondamentale pour garantir que les objectifs de la présente directive sont effectivement réalisés. Par conséquent, les autorités compétentes des États membres devraient être habilitées à effectuer des inspections sur place ou à distance, dans le cadre du système de surveillance à tous les stades de la fabrication, de la distribution et de l'utilisation des médicaments ou des substances actives, et à s'appuyer sur les résultats des inspections menées par les autorités compétentes de pays tiers de confiance. Afin d'assurer l'efficacité des inspections, les autorités compétentes devraient avoir la possibilité d'effectuer des inspections communes et, le cas échéant, des inspections inopinées.

([35]) Règlement (UE) nº 231/2012 de la Commission du 9 mars 2012 établissant les spécifications des additifs alimentaires énumérés aux annexes II et III du règlement (CE) nº 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil (JO L 83 du 22.3.2012, p. 1).

(112) La fréquence des contrôles devrait être établie par les autorités compétentes eu égard au risque et au niveau de conformité attendu dans les différentes situations. Cette approche devrait permettre à ces autorités compétentes d'affecter les ressources là où le risque est le plus élevé. Dans certains cas, il convient d'appliquer le système de surveillance indépendamment du niveau de risque ou de non-conformité attendu, par exemple avant l'octroi d'autorisations de fabrication.

(113) Dans le cadre de la procédure de «certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne», la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé du Conseil de l'Europe vérifie dans le cadre d'inspections si les données fournies par le demandeur confirment la capacité des monographies à contrôler la pureté chimique, la qualité microbiologique et le risque d'EST (le cas échéant). Elle vérifie également si la fabrication est conforme aux bonnes pratiques de fabrication de substances actives. Selon les résultats de l'inspection, un certificat de conformité ou de non-conformité avec les bonnes pratiques de fabrication est délivré par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé ou par l'État membre participant à l'inspection.

(114) Il convient que chaque entreprise qui fabrique ou importe des médicaments mette en place un dispositif permettant que toutes les informations communiquées à propos d'un médicament soient conformes aux conditions d'utilisation qui ont été approuvées.

(115) Il importe d'harmoniser les conditions de délivrance des médicaments au public.

(116) À cet égard, toute personne qui se déplace dans l'Union possède le droit d'emporter une quantité raisonnable de médicaments obtenus licitement pour son usage personnel. Il devrait également être possible, pour une personne établie dans un État membre, de se faire envoyer d'un autre État membre une quantité raisonnable de médicaments destinés à son usage personnel.

(117) En vertu du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], certains médicaments font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché de l'Union. Dans ce contexte, il est nécessaire d'établir le statut de prescription des médicaments couverts par une autorisation de mise sur le marché de l'Union. Par conséquent, il importe de fixer les critères sur la base desquels les décisions de l'Union seront prises.

(118) Il convient, dès lors, d'harmoniser les principes de base applicables au statut de prescription des médicaments dans l'Union ou dans l'État membre concerné, en s'inspirant des principes déjà établis en la matière par le Conseil de l'Europe ainsi que des travaux d'harmonisation réalisés dans le cadre des Nations unies en ce qui concerne les stupéfiants et les psychotropes (la convention unique des Nations unies de 1961 sur les stupéfiants et la convention des Nations unies de 1971 sur les substances psychotropes).

(119) De nombreuses opérations de distribution en gros de médicaments sont susceptibles de couvrir simultanément plusieurs États membres.

(120) Il y a lieu d'exercer un contrôle sur l'ensemble de la chaîne de distribution des médicaments, depuis leur fabrication ou leur importation dans l'Union jusqu'à la délivrance au public, de façon à garantir que les médicaments sont conservés, transportés et manipulés dans des conditions adéquates. Les dispositions qu'il convient d'adopter à cette fin faciliteront considérablement le retrait du marché de produits défectueux et permettront de lutter plus efficacement contre les contrefaçons.

(121) Toute personne qui participe à la distribution en gros de médicaments devrait être titulaire d'une autorisation particulière. Il convient de dispenser de cette autorisation les pharmaciens et les personnes qui sont habilitées à délivrer des médicaments au public et qui se limitent à cette activité. Il est toutefois nécessaire, pour assurer le contrôle de l'ensemble de la chaîne de distribution des médicaments, que les pharmaciens et les personnes habilitées à délivrer des médicaments au public conservent des registres indiquant les transactions d'entrée.

(122) L'autorisation de mise sur le marché doit être soumise à certaines exigences essentielles, dont il revient à l'État membre concerné de vérifier le respect. Chaque État membre doit reconnaître les autorisations octroyées par les autres États membres.

(123) Certains États membres imposent aux grossistes qui fournissent des médicaments aux pharmaciens et aux personnes autorisées à délivrer des médicaments au public certaines obligations de service public. Ces États membres devraient pouvoir continuer à appliquer ces obligations aux grossistes établis sur leur territoire. Ils devraient pouvoir aussi les appliquer aux grossistes des autres États membres à condition de n'imposer aucune

obligation plus stricte que celles qu'ils imposent à leurs propres grossistes et dans la mesure où elles peuvent être considérées comme justifiées par des raisons de protection de la santé publique et sont proportionnées par rapport à l'objectif concernant cette protection.

***(123 bis) Les pharmaciens et autres professionnels des soins de santé santé jouent un rôle important dans les soins primaires, notamment pour préparer, délivrer et vendre les médicaments dont les patients ont besoin, donner des conseils sur leur utilisation correcte et leurs éventuels effets indésirables et accompagner les patients souffrant de maladies aiguës ou chroniques. En milieu hospitalier, les pharmaciens hospitaliers proposent des consultations pharmaceutiques et élaborent des plans pharmaceutiques personnalisés, en collaboration avec d'autres professionnels de la santé, les patients et les soignants. Les pharmaciens hospitaliers et les pharmaciens d'officine pourraient jouer un rôle important dans l'utilisation des notices électroniques, ainsi que dans la compréhension des informations contenues dans les notices papier. [Am. 65]***

(124) Il convient de préciser les modalités selon lesquelles l'étiquetage doit être réalisé et la notice rédigée. ***La notice doit être facilement lisible et clairement compréhensible par les utilisateurs, notamment les groupes de patients cibles, et indélébile. Les notices destinées aux patients relèvent de la catégorie de la lecture consultative, ce qui signifie que les informations pertinentes devraient pouvoir être trouvées sans qu'il soit nécessaire de lire toute la notice. Par souci de clarté et de lisibilité, il est recommandé de hiérarchiser l'information par la typographie et d'utiliser des polices de caractères faciles à lire. Les choix de conception devraient répondre à des impératifs de fonctionnalité et de lisibilité plutôt que d'esthétique. [Am. 66]***

(125) ***Il est essentiel de partager des informations exactes avec le grand public afin de favoriser la confiance dans la science et le système réglementaire et d'améliorer les connaissances des patients et des consommateurs en matière de santé. Le cas échéant, les autorités compétentes devraient également partager des informations actualisées avec les professionnels de la santé, y compris les pharmaciens, et la communauté scientifique.*** Les dispositions relatives à l'information des patients devraient assurer un niveau élevé de protection des consommateurs, de façon à permettre une utilisation correcte des médicaments, sur la base d'une information complète et compréhensible. ***[Am. 67]***

(126) La mise sur le marché des médicaments dont l'étiquetage et la notice sont réalisés conformément à la présente directive ne devrait pas être interdite ou empêchée pour une raison liée à l'étiquetage ou à la notice.

(127) L'utilisation de moyens électroniques et technologiques autres que les notices papier***, en complément des notices qui sont essentielles pour les patients ayant des connaissances limitées en matière de santé numérique,*** peut faciliter l'accès aux médicaments et la distribution des médicaments et devrait toujours garantir une qualité d'information égale ou supérieure à tous les patients par rapport à la forme papier des informations sur les produits. ***À cet égard, il est nécessaire de garantir la protection des données à caractère personnel conformément au règlement (UE) 2016/679 ainsi que la prévention de l'identification, du profilage ou du suivi des personnes. [Am. 68]***

(128) Les États membres n'ont pas les mêmes niveaux d'habileté numérique et d'accès à l'internet. En outre, les besoins des patients et des professionnels de la santé peuvent différer. Par conséquent, il est nécessaire que les États membres disposent d'une marge de manœuvre pour l'adoption de mesures permettant la fourniture par voie électronique des informations sur les produits, tout en veillant à ce qu'aucun patient ne soit laissé pour compte, en tenant compte des besoins des différentes catégories d'âge et des différents niveaux d'habileté numérique de la population, et en s'assurant que les informations sur les produits sont facilement accessibles à tous les patients. ~~Les États membres devraient progressivement autoriser la fourniture d'~~***Une notice devrait être mise à disposition sous forme électronique et être incluse sous forme papier, sauf si l'État membre décide, à la suite d'une consultation, de mettre à disposition les informations électroniques sur les produits. Les*** informations électroniques sur les produits~~, tout en veillant à ce que les~~ ***devraient être disponibles dans le plein respect des*** règles relatives à la protection des données à caractère personnel ~~soient pleinement respectées, et adhérer aux~~***et devraient respecter les*** normes harmonisées élaborées au niveau de l'Union. ***Les informations sous forme numérique devraient être facilement accessibles à tous les patients. Compte tenu des conclusions de projets pilotes menés dans des hôpitaux, l'obligation de fournir une notice papier ne devrait pas être appliquée pour les médicaments qui ne sont pas destinés à être administrés par le patient lui-même. [Am. 69]***

(129) ~~Si~~ Les États membres ~~décident que~~***devraient mettre*** la notice ~~devrait en principe être mise~~ à disposition ***sous forme électronique et sous forme papier, sauf si l'État membre décide de ne mettre à disposition que les informations électroniques sur les produits*** ~~uniquement par voie électronique~~***. Lorsque la notice n'est disponible que sous forme électronique, les États membres~~~~, ils~~ devraient également veiller à ce qu'une version papier de la notice soit mise à disposition sur demande et sans frais supplémentaires pour les patients. Ils devraient également veiller à ce que les informations au format numérique soient facilement accessibles à tous les patients, par exemple en incluant dans l'emballage extérieur du produit un code-barres lisible numériquement, qui renverrait le patient à la version électronique de la notice. ***[Am. 70]***

(130) L'utilisation d'emballages multilingues peut être un outil pour améliorer l'accès aux médicaments, en particulier pour les petits marchés et dans les situations d'urgence de santé publique. Lorsque des emballages multilingues sont utilisés, les États membres peuvent autoriser l'utilisation, sur l'étiquetage et la notice, d'une langue officielle de l'Union communément comprise dans les États membres où l'emballage multilingue est mis sur le marché. ***Bien que les informations électroniques sur les produits puissent faciliter la redistribution d'emballages entre les États membres, les exigences linguistiques en matière d'étiquetage risquent de rester un défi. En accordant une dérogation à l'obligation d'utiliser une langue officielle, ainsi qu'en imposant l'emploi de la dénomination commune internationale pour les médicaments qui ne sont pas destinés à être administrés par le patient lui-même et en fournissant des informations électroniques sur les produits, il serait possible d'améliorer la disponibilité des médicaments et d'en faciliter la redistribution entre les États membres. [Am. 71]***

(131) Afin de garantir un niveau élevé de transparence du soutien public à la recherche et au développement de médicaments, la communication de la contribution publique au développement d'un médicament particulier devrait être une exigence pour tous les médicaments. Toutefois, compte tenu de la difficulté pratique de déterminer ***dans les pays tiers*** comment les instruments de financement public indirect, tels que les avantages fiscaux, ont soutenu un produit particulier, l'obligation de communication ***de tout soutien financier reçu d'entités situées en dehors de l'Union*** ne devrait concerner que le soutien financier public direct, tel que les subventions directes ou les contrats. Par conséquent, les dispositions de la présente directive garantissent, sans préjudice des règles relatives à la protection des données confidentielles et à caractère personnel, la transparence de tout soutien financier ~~direct~~ reçu d'une autorité publique ~~ou~~**,** d'un organisme public ***ou d'une organisation ou d'un fonds philanthropique ou à but non lucratif*** pour mener des activités de recherche et de développement de médicaments. ***[Am. 72]***

(132) Afin de garantir l'exactitude des informations mises à la disposition du public par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, les informations déclarées doivent faire l'objet d'un contrôle par un auditeur indépendant.

(133) Afin de garantir une communication harmonisée et cohérente de la contribution publique au développement d'un médicament particulier, la Commission devrait pouvoir adopter des actes d'exécution pour préciser les principes et le format que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait respecter lors de la communication de ces informations.

(134) La présente directive est sans préjudice de l'application des mesures adoptées en vertu de la directive 2006/114/CE du Parlement européen et du Conseil ([36]) ou de la directive 2005/29/CE du Parlement européen et du Conseil ([37]). Par conséquent, les dispositions de la présente directive relatives à la publicité pour les médicaments devraient être considérées, le cas échéant, comme une lex specialis par rapport à la directive 2005/29/CE.

(135) La publicité, y compris pour des médicaments non soumis à prescription, pourrait avoir une incidence sur la santé publique et fausser la concurrence. Par conséquent, il y a lieu de subordonner la publicité pour les médicaments au respect de certains critères. Les personnes habilitées à prescrire, à administrer ou à délivrer des médicaments sont à même d'évaluer correctement les informations disponibles dans la publicité en raison de leurs connaissances, de leur formation et de leur expérience. La publicité pour les médicaments auprès de personnes qui ne sont pas en mesure d'évaluer correctement le risque lié à leur utilisation peut entraîner un usage anormal ou une surconsommation de médicaments susceptibles de nuire à la santé publique. Par conséquent, la publicité auprès du grand public pour des médicaments qui ne sont disponibles que sur prescription médicale devrait être interdite. En outre, la distribution gratuite d'échantillons au grand public à des fins promotionnelles doit être interdite, de même que le téléachat de médicaments, en vertu de la directive 2010/13/UE du Parlement européen et du Conseil ([38]). Il convient que des échantillons gratuits de médicaments puissent être fournis, dans le respect de certaines conditions restrictives, aux personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments, afin qu'elles se familiarisent avec les nouveaux médicaments et acquièrent une expérience de leur utilisation.

([36]) Directive 2006/114/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 en matière de publicité trompeuse et de publicité comparative (JO L 376 du 27.12.2006, p. 21).

([37]) Directive 2005/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mai 2005 relative aux pratiques commerciales déloyales des entreprises vis-à-vis des consommateurs dans le marché intérieur et modifiant la directive 84/450/CEE du Conseil et les directives 97/7/CE, 98/27/CE et 2002/65/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 2006/2004 du Parlement européen et du Conseil («directive sur les pratiques commerciales déloyales») (JO L 149 du 11.6.2005, p. 22).

([38]) Directive 2010/13/UE du Parlement européen et du Conseil du 10 mars 2010 visant à la coordination de certaines dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la fourniture de services de médias audiovisuels (directive «Services de médias audiovisuels») (JO L 95 du 15.4.2010, p. 1).

***(135 bis) Des informations claires, impartiales et indépendantes, destinées au grand public et émanant de professionnels des soins de santé, sur un médicament et son bon usage peuvent jouer un rôle important dans l'information des citoyens et la lutte contre la désinformation, en particulier lors d'urgences sanitaires telles que la pandémie de COVID-19. Les États membres devraient veiller à ce que les professionnels des soins de santé ne soient pas entravés dans leur capacité à communiquer des informations claires, impartiales et indépendantes, que ce soit dans leur dialogue direct avec un patient ou dans des communications plus larges. [Am. 73]***

(136) La publicité pour les médicaments devrait viser à diffuser des informations objectives et impartiales sur le médicament. À cette fin, il est expressément interdit de décrier un autre médicament ou de suggérer qu'un médicament faisant l'objet d'une publicité pourrait être plus sûr ou plus efficace qu'un autre médicament. La comparaison des médicaments ne devrait être autorisée que si cette information figure dans le résumé des caractéristiques ***du produit relatives aux indications et à la population de patients concernées*** du médicament faisant l'objet d'une publicité. Cette interdiction s'applique à tout médicament, y compris les médicaments biosimilaires. Par conséquent, il serait trompeur de mentionner dans la publicité qu'un médicament biosimilaire n'est pas interchangeable avec le médicament biologique original ou un autre médicament biosimilaire produit à partir du même médicament biologique original. Des règles strictes supplémentaires concernant la publicité négative et comparative pour les médicaments concurrents interdiront les allégations susceptibles d'induire en erreur les personnes qualifiées pour les prescrire, les administrer ou les délivrer. ***[Am. 74]***

(137) La diffusion d'informations incitant à l'achat de médicaments devrait être considérée comme relevant de la notion de publicité pour les médicaments, même lorsque ces informations ne se réfèrent pas à un médicament spécifique, mais à des médicaments non spécifiés.

(138) La publicité pour les médicaments devrait être soumise à des conditions strictes et à un contrôle adéquat et efficace. Il convient, à cet égard, de s'inspirer des mécanismes de contrôle institués par la directive 2006/114/CE.

***(138 bis) En raison de la portée mondiale des réseaux sociaux, les patients et les consommateurs sont de plus en plus exposés à des pratiques promotionnelles utilisant des célébrités pour faire la publicité de médicaments. La Commission devrait évaluer l'exposition et l'incidence de la publicité et des promotions pharmaceutiques en ligne, ainsi qu'adopter des règles spécifiques afin d'encadrer ces pratiques publicitaires et promotionnelles. [Am. 75]***

(139) Les délégués médicaux exercent un rôle important dans la promotion des médicaments. Il convient dès lors de leur imposer certaines obligations, en particulier l'obligation de remettre à la personne visitée le résumé des caractéristiques du produit.

***(139 bis) Une incitation, même minime, peut entraîner des décisions biaisées en ce qui concerne le comportement des médecins en matière de prescription. Pour éviter tout conflit d'intérêts, les États membres devraient donc tenir un registre de transparence des transferts de valeur concernant les activités publicitaires qui ciblent les personnes habilitées à prescrire des médicaments. La Commission devrait mettre en place un portail internet qui répertorie tous les registres nationaux de transferts de valeur à destination des personnes habilitées à prescrire des médicaments. [Am. 76]***

(140) Les médicaments innovants, les associations médicamenteuses et les autres médicaments développés sont complexes en ce qui concerne leur composition et leur administration. Par conséquent, outre les personnes habilitées à prescrire des médicaments, les personnes habilitées à administrer des médicaments doivent connaître toutes les caractéristiques de ces médicaments, en particulier en ce qui concerne la sécurité de leur administration et de leur utilisation, y compris les instructions complètes à l'intention des patients. À cette fin, les informations sur les médicaments soumis à prescription médicale sont également clairement autorisées pour les personnes habilitées à les administrer.

(141) S'il importe que les personnes habilitées à prescrire, à administrer ou à délivrer des médicaments disposent de sources d'information neutres et objectives sur les médicaments disponibles sur le marché, c'est cependant aux États membres qu'il incombe de prendre les mesures nécessaires à cette fin, en fonction de leur situation particulière.

(142) Afin de garantir que les informations relatives à l'utilisation des médicaments chez l'enfant sont dûment prises en compte au moment de l'autorisation de mise sur le marché, il est dès lors nécessaire de prévoir l'obligation de présenter, pour les nouveaux médicaments ou lors du développement d'indications pédiatriques de produits déjà autorisés protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, soit les résultats d'études pédiatriques réalisées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé, soit un document attestant l'obtention d'une dérogation ou d'un report lors de la présentation d'une demande d'autorisation de mise sur le

marché ou d'une demande portant sur une nouvelle indication thérapeutique, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration. Afin de garantir que les données étayant l'autorisation de mise sur le marché concernant l'utilisation d'un médicament chez l'enfant, il convient que les autorités compétentes responsables de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vérifient la conformité avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé et les dérogations et reports éventuels lors de l'étape de validation des demandes d'autorisation de mise sur le marché.

(143) Afin de fournir aux professionnels de la santé et aux patients des informations sur l'utilisation sûre et efficace des médicaments dans la population pédiatrique, les résultats des études menées conformément à un plan d'investigation pédiatrique, indépendamment du fait qu'ils étayent ou non l'utilisation du médicament chez l'enfant, devraient être inclus dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, dans la notice. Les informations sur les dérogations devraient également figurer dans les informations sur le produit. Lorsque toutes les mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique ont été réalisées, mention devrait en être faite dans l'autorisation de mise sur le marché, et leur réalisation devrait servir de base à l'octroi des récompenses dont les entreprises peuvent bénéficier.

(144) Les données et informations pertinentes recueillies dans le cadre d'études cliniques menées avant l'introduction dans l'Union d'un règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique et reçues par les autorités compétentes devraient être évaluées dans les meilleurs délais et prises en considération aux fins d'une éventuelle modification des autorisations de mise sur le marché existantes.

(145) Afin d'assurer des conditions uniformes d'exécution ~~du présent règlement~~***de la présente directive***, il convient de conférer des compétences d'exécution à la Commission. Ces compétences devraient être exercées conformément au règlement (UE) nº 182/2011 du Parlement européen et du Conseil ([39]). ***[Am. 77]***

(146) En raison de la nécessité de réduire les délais globaux d'approbation des médicaments, le délai entre l'avis du comité des médicaments à usage humain (CHMP) et la décision définitive sur toute décision de la Commission concernant les autorisations nationales de mise sur le marché, en particulier pour les saisines, devrait être ramené, en principe, à 46 jours.

(147) Sur la base de l'avis de l'Agence, la Commission devrait adopter, par voie d'actes d'exécution, une décision sur la saisine. Dans des cas justifiés, la Commission peut renvoyer l'avis pour examen complémentaire ou s'écarter dans sa décision de l'avis de l'Agence. Compte tenu de la nécessité de mettre rapidement les médicaments à la disposition des patients, il convient de reconnaître que le président du comité permanent des médicaments à usage humain utilisera les mécanismes disponibles en vertu du règlement (UE) nº 182/2011 et notamment la possibilité d'obtenir l'avis du comité par procédure écrite et dans des délais rapides qui, en principe, n'excéderont pas 10 jours civils.

(148) La Commission devrait être habilitée à adopter toute modification nécessaire de l'annexe II afin de l'adapter aux progrès scientifiques et techniques.

(149) Afin de compléter ou de modifier certains éléments non essentiels de la présente directive, il convient de déléguer à la Commission le pouvoir d'adopter des actes conformément à l'article 290 du TFUE afin qu'elle puisse préciser la procédure d'examen de la demande de certificat du dossier permanent de la substance active, la publication de ces certificats, la procédure de modification du dossier permanent de la substance active et de son certificat, et l'accès au dossier permanent de la substance active et à son rapport d'évaluation; préciser les dossiers permanents ~~de la qualité supplémentaires~~***supplémentaires*** destinés à fournir des informations sur un composant d'un médicament, la procédure d'examen de la demande de certificat du dossier permanent de la qualité ***ou un certificat de dossier permanent de technologie de plateforme***, la publication de ces certificats, la procédure de modification du dossier permanent ~~de la qualité~~ et de son certificat, et l'accès au dossier permanent ~~de la qualité~~ et à son rapport d'évaluation; déterminer les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être nécessaires; préciser les catégories de médicaments pour lesquels une autorisation de mise sur le marché soumise à des obligations spécifiques pourrait être octroyée, ainsi que les procédures et exigences d'octroi et de renouvellement d'une telle autorisation de mise sur le marché; préciser les dérogations aux modifications et les catégories dans lesquelles les modifications devraient être classées, établir des procédures d'examen des demandes de modification des termes des autorisations de mise sur le marché, et préciser les conditions et les procédures de coopération avec les pays tiers et les organisations internationales pour l'examen des demandes de telles

([39]) Règlement (UE) nº 182/2011 du Parlement européen et du Conseil du 16 février 2011 établissant les règles et principes généraux relatifs aux modalités de contrôle par les États membres de l'exercice des compétences d'exécution par la Commission (JO L 55 du 28.2.2011, p. 13).

modifications. Il importe particulièrement que la Commission procède aux consultations appropriées durant son travail préparatoire, y compris au niveau des experts, et que ces consultations soient menées conformément aux principes définis dans l'accord interinstitutionnel «Mieux légiférer» du 13 avril 2016 ([40]). En particulier, afin d'assurer une participation égale à l'élaboration des actes délégués, le Parlement européen et le Conseil reçoivent tous les documents en même temps que les experts des États membres, et leurs experts ont systématiquement accès aux réunions des groupes d'experts de la Commission participant à l'élaboration des actes délégués. ***[Am. 78]***

(150) La présente directive vise à permettre le droit d'accéder à la prévention en matière de santé et de bénéficier de soins médicaux dans les conditions établies par les législations et pratiques nationales et à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de l'Union, conformément à l'article 35 de la charte des droits fondamentaux de l'Union européenne.

(151) Étant donné que les objectifs de la présente directive, à savoir la fixation de règles applicables aux médicaments assurant un niveau élevé de protection de la santé publique et de l'environnement ainsi que le fonctionnement du marché intérieur, ne peuvent pas être réalisés de manière suffisante par les États membres, car les règles nationales conduiraient à une désharmonisation, à un accès inégal des patients aux médicaments et à des obstacles au marché intérieur, mais peuvent plutôt, en raison des effets de la directive, être mieux réalisés à l'échelle de l'Union, celle-ci peut prendre des mesures, conformément au principe de subsidiarité consacré à l'article 5 du traité sur l'Union européenne. Conformément au principe de proportionnalité tel qu'énoncé audit article, la présente directive n'excède pas ce qui est nécessaire pour réaliser ces objectifs.

(152) Conformément à la déclaration politique commune des États membres et de la Commission du 28 septembre 2011 sur les documents explicatifs ([41]), les États membres se sont engagés à accompagner, dans les cas où cela se justifie, la notification de leurs mesures de transposition d'un ou plusieurs documents expliquant le lien entre les éléments d'une directive et les parties correspondantes des instruments nationaux de transposition. En ce qui concerne la présente directive, le législateur estime que la transmission de ces documents est justifiée,

ONT ADOPTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

## Chapitre I

## Objet, champ d'application et définitions

### *Article premier*

### Objet et champ d'application

1. La présente directive établit les règles applicables à la mise sur le marché, à la fabrication, à l'importation, à l'exportation, à la fourniture, à la distribution, à la pharmacovigilance, au contrôle et à l'utilisation des médicaments à usage humain.

2. La présente directive s'applique aux médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché ***dans les États membres***. ***[Am. 79]***

3. Outre les produits visés au paragraphe 2, le chapitre XI s'applique également aux matières de départ, aux substances actives, aux excipients et aux produits intermédiaires.

4. Lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, répond à la fois à la définition d'un «médicament» et à la définition d'un produit régi par un autre acte législatif de l'Union et qu'il existe un conflit entre la présente directive et cet autre acte législatif de l'Union, les dispositions de la présente directive prévalent.

***Lorsque, eu égard à l'ensemble des caractéristiques d'une substance ou d'un produit, des questions se posent quant à son statut réglementaire, l'autorité compétente ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, l'Agence demande l'avis des autres organes consultatifs et réglementaires concernés en vue d'une décision sur le statut réglementaire de cette substance ou de ce produit. Lorsqu'elle prend une décision sur cette question, l'autorité compétente ou l'Agence publie les avis des autres autorités ou organes consultés. [Am. 80]***

([40]) JO L 123 du 12.5.2016, p. 1.
([41]) JO C 369 du 17.12.2011, p. 14.

5. La présente directive ne s'applique pas:

a) aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé (ci-après «formule magistrale»);

b) aux médicaments préparés en pharmacie selon une pharmacopée et destinés à être délivrés directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ***ou à une autre pharmacie qui a l'intention de délivrer le médicament directement au patient*** (ci-après «formule officinale»); ***[Am. 81]***

c) aux médicaments expérimentaux au sens de l'article 2, point 5), du règlement (UE) nº 536/2014.

***c bis) aux médicaments préparés à l'avance, dans des cas dûment justifiés, par le service pharmaceutique d'un hôpital (ci-après «formule hospitalière»), délivrés sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par le service pharmaceutique de l'hôpital. [Am. 82]***

6. Les médicaments visés au paragraphe 5, ~~point a)~~***points a) et b)***, peuvent être préparés à l'avance, dans des cas dûment justifiés, par une pharmacie desservant un hôpital, sur la base des prescriptions médicales estimées dans cet hôpital pour les sept jours suivants ***ou, dans des cas dûment justifiés par la stabilité du médicament, dans un autre délai***. ***[Am. 83]***

7. Les États membres prennent les mesures nécessaires pour développer la production et l'utilisation de médicaments dérivés de substances d'origine humaine provenant de dons volontaires non rémunérés***, conformément au règlement (UE) 2024/1938. [Am. 84]***

8. La présente directive et tous les règlements visés par celle-ci sont sans préjudice de l'application des législations nationales interdisant ou limitant l'utilisation de tout type spécifique de substances d'origine humaine ou de cellules animales, ou la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments contenant de telles substances ou cellules, consistant en celles-ci ou issus de celles-ci, pour des motifs non prévus par le droit de l'Union susmentionné. Les États membres communiquent à la Commission les législations nationales concernées.

9. Les dispositions de la présente directive sont sans préjudice des compétences des autorités des États membres, que ce soit en matière de fixation des prix des médicaments ou en ce qui concerne leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie, sur la base de conditions sanitaires, économiques et sociales.

10. La présente directive est sans préjudice de l'application des législations nationales interdisant ou limitant:

~~a) la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments à visée anticonceptionnelle ou abortive;~~ **[Am. 85]**

b) l'utilisation de tout type spécifique de substances d'origine humaine ou de cellules animales, pour des motifs non prévus par le droit de l'Union susmentionné;

c) la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments contenant de telles substances ou cellules, consistant en celles-ci ou issus de celles-ci, pour des motifs non prévus par le droit de l'Union.

*Article 2*

Médicaments de thérapie innovante préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière

1. Par dérogation à l'article 1er, paragraphe 1, seul le présent article s'applique aux médicaments de thérapie innovante préparés de façon ponctuelle conformément aux exigences énoncées au paragraphe 3 et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin ***et, le cas échéant, d'un pharmacien hospitalier. Aux fins du critère relatif à une préparation «ponctuelle», cette exemption ne s'applique que*** pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu ~~à l'intention~~***pour répondre aux besoins spécifiques*** d'un malade déterminé (ci-après les «médicaments de thérapie innovante préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière»). ***[Am. 86]***

2. La fabrication d'un médicament de thérapie innovante préparé dans le cadre d'une exemption hospitalière nécessite un agrément de l'autorité compétente de l'État membre (ci-après l'«agrément d'exemption hospitalière»). Les États membres notifient cet agrément, ainsi que les modifications ultérieures, à l'Agence. La demande d'agrément d'exemption hospitalière est présentée à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'hôpital est situé.

***Elle contient des données probantes relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité attendue des médicaments de thérapie innovante préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière.*** **[Am. 87]**

3. Les États membres veillent à ce que les médicaments de thérapie innovante préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière soient conformes ~~à des exigences~~***aux bonnes pratiques de préparation de médicaments adaptées aux procédés hospitaliers et, dans le même temps,*** équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication et aux exigences de traçabilité des médicaments de thérapie innovante visées respectivement aux articles 5 et 15 du règlement (CE) nº 1394/2007 ***du Parlement européen et du Conseil*** [42], ainsi qu'à des exigences de pharmacovigilance équivalentes à celles prévues au niveau de l'Union en vertu du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]. ***Cela comprend des inspections sur place, des plans de traçabilité et de pharmacovigilance et l'évaluation des données précliniques et cliniques générées par le demandeur. [Am. 88]***

4. Les États membres veillent à ce que les données relatives à l'utilisation, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments de thérapie innovante préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière***, ainsi que toutes données pertinentes issues du suivi du patient sur une période suffisamment longue après l'administration du médicament de thérapie innovante,*** soient collectées et communiquées, au moins une fois par an, par le titulaire de l'agrément d'exemption hospitalière à l'autorité compétente de l'État membre***. Ces données sont collectées et communiquées d'une manière structurée et normalisée qui permette d'obtenir des résultats et conclusions solides, fiables et comparables***. L'autorité compétente de l'État membre examine ces données et vérifie la conformité des médicaments de thérapie innovante préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière avec les exigences visées au paragraphe 3. ***Les autorités compétentes veillent à ce que des avis scientifiques et réglementaires soient fournis aux institutions à but non lucratif et aux établissements universitaires, afin de garantir des mécanismes de communication appropriés. [Am. 89]***

5. Si un agrément d'exemption hospitalière est révoqué en raison de problèmes de sécurité ou d'efficacité, l'autorité compétente de l'État membre qui a délivré l'agrément d'exemption hospitalière en informe l'Agence et les autorités compétentes des autres États membres.

6. L'autorité compétente de l'État membre transmet chaque année à l'Agence les données relatives à l'utilisation, à la sécurité et à l'efficacité d'un médicament de thérapie innovante préparé au titre de l'agrément d'exemption hospitalière. L'Agence, en collaboration avec les autorités compétentes des États membres et la Commission, met en place et ~~tient à jour~~***actualise régulièrement*** un répertoire de ces ***données et d'informations relatives à l'autorisation, à la suspension ou au retrait d'agréments d'exemption hospitalière, qu'elle met à jour régulièrement. Ce répertoire est accessible au public, exception faite des*** données ***à caractère personnel et des informations présentant un caractère de confidentialité commerciale***. ***[Am. 90]***

7. La Commission adopte des actes d'exécution afin de préciser:

~~a) les détails de la demande d'agrément d'exemption hospitalière visée au paragraphe 1, deuxième alinéa, y compris les données probantes relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments de thérapie innovante préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière en vue de l'approbation et des modifications ultérieures;~~ **[Am. 91]**

b) le format de collecte et de communication des données visées au paragraphe 4;

c) les modalités d'échange de connaissances entre les titulaires d'agréments d'exemption hospitalière d'un même État membre ou d'États membres différents;

***c bis) les modalités d'orientation pour les établissements universitaires et autres entités à but non lucratif par le biais des exigences de la clause d'exemption hospitalière. [Am. 92]***

~~d) les modalités de préparation et d'utilisation des médicaments de thérapie innovante faisant l'objet d'une exemption hospitalière à titre ponctuel.~~ **[Am. 93]**

Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2.

***Au plus tard le... [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], la Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 215 afin de compléter la présente directive en fixant:***

***a) les détails de la demande d'agrément d'exemption hospitalière visée au paragraphe 1, deuxième alinéa, y compris les données probantes relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments de thérapie innovante préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière en vue de l'approbation et des modifications ultérieures;***

***b) les modalités de la mise en œuvre harmonisée de la préparation et de l'utilisation des médicaments de thérapie innovante faisant l'objet d'une exemption hospitalière de façon ponctuelle. [Am. 94]***

[42] Règlement (CE) nº 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) nº 726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 1).

8. L'Agence fournit à la Commission un rapport sur l'expérience acquise en matière d'agréments d'exemption hospitalière, sur la base des contributions des États membres et des données visées au paragraphe 4. ***Ce rapport est mis à la disposition du public.*** Le premier rapport est fourni trois ans après le [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive] et ensuite tous les cinq ans. ***[Am. 95]***

***8 bis. Par dérogation au paragraphe 1, les États membres peuvent autoriser l'échange transfrontière de médicaments de thérapie innovante préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière, dans des cas justifiés de nécessité médicale et en l'absence d'autres solutions pour le patient concerné. Un deuxième médecin et un pharmacien hospitalier dans l'État membre de destination sont désignés pour porter la responsabilité professionnelle exclusive de l'utilisation du médicament de thérapie innovante et de la collecte de données issues du suivi. Des informations sur l'échange transfrontière sont communiquées aux autorités compétentes des deux États membres et l'autorité compétente de l'État membre d'origine du médicament de thérapie innovante inscrit ces informations dans le répertoire public visé au paragraphe 6. [Am. 96]***

*Article 3*

Exceptions dans certaines circonstances

1. Un État membre peut, en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure du champ d'application de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, préparés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe***, ou préparés conformément aux spécifications d'une autorité compétente***. Dans ce cas, les États membres encouragent toutefois les professionnels de la santé et les patients à communiquer à l'autorité compétente de l'État membre, conformément à l'article 97, les données relatives à la sécurité d'utilisation de ces produits***, et ils établissent des canaux à cette fin. [Am. 97]***

En ce qui concerne les médicaments allergènes fournis conformément au présent paragraphe, les autorités compétentes de l'État membre peuvent demander la présentation d'informations pertinentes conformément à l'annexe II.

2. Sans préjudice de l'article 30 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], les États membres peuvent autoriser temporairement l'utilisation et la distribution d'un médicament non autorisé en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages.

3. Les États membres garantissent que la responsabilité civile ou administrative des titulaires d'autorisations de mise sur le marché, des fabricants et des professionnels de la santé n'est pas engagée pour toutes les conséquences résultant de l'utilisation d'un médicament en dehors des indications thérapeutiques autorisées ou de l'utilisation d'un médicament non autorisé, lorsque cette utilisation est recommandée ou exigée par une autorité compétente en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages. Ces dispositions s'appliquent indépendamment du fait qu'une autorisation nationale ou centralisée de mise sur le marché ait été octroyée ou non.

4. La responsabilité du fait des produits défectueux, telle que prévue par [la directive 85/374/CEE du Conseil ([43]) — OP: merci de remplacer cette référence par une référence au nouvel instrument COM(2022) 495 après adoption], n'est pas concernée par le paragraphe 3.

*Article 4*

Définitions

1. Aux fins de la présente directive, on entend par:

1) «médicament»: toute substance ou association de substances qui remplit au moins l'une des conditions suivantes:

   a) toute substance ou association de substances présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines; ou

([43]) Directive 85/374/CEE du Conseil du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux (JO L 210 du 7.8.1985, p. 29).

b) toute substance ou association de substances pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical;

2) «substance»: toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être:

a) humaine, par exemple les tissus et les cellules, le sang, les sécrétions et les produits sanguins humains;

b) animale, par exemple les animaux entiers, les organes et parties d'organes, les tissus et cellules, les sécrétions, les toxines, les substances obtenues par extraction, le sang et les produits sanguins animaux;

c) végétale, par exemple les végétaux, y compris les algues, les parties de végétaux, les sécrétions et exsudats de végétaux ainsi que les substances obtenues par extraction de végétaux;

d) chimique, par exemple les éléments, les matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse;

e) micro-organique, par exemple les bactéries, les virus et les protozoaires;

f) fongique, tels les microchampignons (levures);

3) «substance active»: toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif de ce médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical;

4) «matière de départ»: toute matière à partir de laquelle une substance active est fabriquée ou extraite;

5) «excipient»: tout composant d'un médicament autre que la substance active;

6) «excipient fonctionnel»: un excipient qui contribue aux performances d'un médicament ou améliore celles-ci ou qui exerce une action accessoire de celle de la substance active, mais qui, à lui seul, n'apporte pas de contribution thérapeutique;

7) «médicament de thérapie innovante»: un médicament de thérapie innovante au sens de l'article 2, paragraphe 1, point a), du règlement (CE) nº 1394/2007;

8) «produit allergène»: tout médicament destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un allergène;

9) «autorités compétentes»: l'Agence et les autorités compétentes des États membres;

10) «Agence»: l'Agence européenne des médicaments;

11) «non clinique»: soit une étude ou un essai in vitro***, ex vivo***, in silico ou in chemico, soit un essai in vivo sur des organismes non humains se rapportant à l'examen de la sécurité et de l'efficacité d'un médicament. Cet essai peut comprendre des essais simples et complexes sur des cellules humaines, des systèmes microphysiologiques, y compris des organes sur puce, la modélisation informatique ***et d'autres méthodes in silico***, d'autres méthodes d'essai fondées sur la biologie humaine ou non humaine, ***notamment des modèles d'œufs aquatiques ainsi que des espèces invertébrées,*** ou encore des essais sur animaux; ***[Am. 98]***

12) «médicament de référence»: un médicament qui est ou a été autorisé dans l'Union en vertu de l'article 5, conformément à l'article 6;

13) «médicament générique»: un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence;

14) «médicament biologique»: un médicament dont la substance active est produite par une source biologique ou extraite de celle-ci et qui, en raison de sa complexité, de sa caractérisation et de la détermination de sa qualité, peut nécessiter la réalisation conjointe d'une combinaison d'essais physicochimicobiologiques et de la stratégie de contrôle qui lui est applicable;

15) «lettre d'accès»: un document original, signé par le propriétaire des données ou son représentant, stipulant que ces données peuvent être utilisées au profit d'un tiers par une autorité compétente ou par la Commission aux fins de la présente directive;

16) «association médicamenteuse à dose fixe»: un médicament consistant en une association de substances actives destiné à être mis sur le marché sous une forme pharmaceutique unique;

17) «conditionnement multimédicament»: un conditionnement contenant, sous un seul nom de fantaisie, plusieurs médicaments destinés à être utilisés dans un traitement médical, lorsque les différents médicaments contenus dans le conditionnement sont administrés simultanément ou successivement à des fins médicales;

18) «médicament radiopharmaceutique»: tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs), incorporés à des fins médicales;

19) «générateur de radionucléides»: tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique;

20) «trousse»: toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament radiopharmaceutique final, généralement avant son administration;

21) «précurseur de radionucléides»: tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration;

22) «antimicrobien»: tout médicament ayant une action directe sur les micro-organismes et utilisé pour le traitement ou la prévention d'infections ou de maladies infectieuses, dont les antibiotiques, les antiviraux ~~et,~~ les antifongiques ***et les antiprotozoaires***; ***[Am. 99]***

23) «association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical»: l'association d'un médicament et d'un dispositif médical, tel que défini par le règlement (UE) 2017/745, lorsque:

   a) les deux forment un produit intégral et lorsque l'action du médicament est essentielle et non accessoire à celle du dispositif médical; ou

   b) le médicament est destiné à être administré par le dispositif médical et les deux sont mis sur le marché de telle sorte qu'ils forment un produit intégral unique destiné exclusivement à être utilisé dans l'association donnée et lorsque le dispositif médical n'est pas réutilisable;

24) «médicament combiné de thérapie innovante»: un médicament au sens de l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007, y compris lorsqu'un médicament de thérapie génique fait partie du médicament combiné de thérapie innovante;

25) «médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical»: un médicament emballé avec un dispositif médical ou destiné à être utilisé avec un dispositif médical, tel que défini par le règlement (UE) 2017/745, spécifique, comme le précise le résumé des caractéristiques du produit;

26) «association d'un médicament et d'un produit autre qu'un dispositif médical»: l'association d'un médicament et d'un produit autre qu'un dispositif médical [tel que défini par le règlement (UE) 2017/745 ***et le règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil*** [44])], les deux étant destinés à être utilisés dans l'association donnée conformément au résumé des caractéristiques du produit; ***[Am. 100]***

27) «médicament immunologique»:

   a) tout vaccin ou produit allergène; ou

   b) tout médicament constitué de toxines ou de sérums utilisé pour provoquer une immunité passive ou diagnostiquer l'état d'immunité;

28) «vaccin»: tout médicament destiné à provoquer une réponse immunitaire, utilisé pour la prévention, y compris la prophylaxie post-exposition, et le traitement de maladies causées par un agent infectieux;

29) «médicament de thérapie génique»: un médicament~~, à l'exception des vaccins contre les maladies infectieuses, qui contient ou consiste en:~~ ***de type 1 ou de type 2; [Am. 101]***

   ~~a) une substance ou une association de substances qui est destinée à modifier des séquences spécifiques du génome hôte ou qui contient des cellules soumises à une telle modification ou consiste en de telles cellules; ou~~

   ~~b) un acide nucléique recombinant ou synthétique utilisé chez l'homme ou administré à celui-ci en vue de réguler, de remplacer ou d'ajouter une séquence génétique qui assure son effet par la transcription ou la traduction des matériels génétiques transférés ou qui contient des cellules soumises à une telle modification ou consiste en de telles cellules;~~ ***[Am. 101]***

(44) ***Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission (JO L 117 du 5.5.2017, p. 176).***

***(29 bis) «médicament de thérapie génique de type 1»: un médicament qui contient ou consiste en une substance ou une association de substances qui modifie le génome hôte dans des séquences spécifiques ou qui contient des cellules soumises à une telle modification ou consiste en de telles cellules; [Am. 102]***

***(29 ter) «médicament de thérapie génique de type 2»: un médicament, à l'exception des vaccins contre les maladies infectieuses, qui contient ou consiste en un acide nucléique recombinant ou synthétique utilisé chez l'homme ou administré à celui-ci en vue de réguler, de remplacer ou d'ajouter une séquence génétique qui assure son effet par la transcription ou la traduction des matériels génétiques transférés ou qui contient des cellules soumises à une telle modification ou consiste en de telles cellules; [Am. 103]***

30) «médicament de thérapie cellulaire somatique»: un médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes:

a) contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur;

b) est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie par l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez l'homme ou administré à celui-ci à ces fins.

Pour les besoins du point a), les manipulations visées à l'annexe I du règlement (CE) nº 1394/2007, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles;

***30 bis) «technologie de plateforme»: une technologie ou une collection de technologies complète, bien définie, reproductible et utilisée pour soutenir le développement, le procédé de fabrication, le contrôle de la qualité ou les essais de médicaments ou de composants de médicaments qui reposent sur des connaissances antérieures et sont fondés sur les mêmes principes scientifiques sous-jacents; [Am. 104]***

***30 ter) «dossier permanent de la technologie de plateforme»: un document, élaboré par le propriétaire de la technologie de plateforme, qui contient les données d'une technologie de plateforme pour laquelle il existe une certitude raisonnable du point de vue scientifique que les principes scientifiques sous-jacents sur lesquels la technologie de plateforme est fondée resteront inchangés quel que soit le médicament et s'appliqueront à cette technologie indépendamment des composants ajoutés à la plateforme pour obtenir un médicament; [Am. 105]***

31) «médicament dérivé de substances d'origine humaine autre qu'un médicament de thérapie innovante» (en abrégé «médicament SoHO non-MTI»): tout médicament contenant une substance d'origine humaine (SoHo), consistant en une telle substance ou dérivé d'une telle substance, telle que définie par le règlement [règlement SoHO], autre que les tissus et les cellules, qui satisfait à des normes de conformité et est préparé au moyen:

a) d'une méthode impliquant un processus industriel qui comprend la mise en commun des dons***, à des fins autres que le traitement des substances d'origine humaine pour les concentrés ou l'inactivation des agents pathogènes***; ou***[Am. 106]***

b) d'un procédé qui extrait un ingrédient actif de la substance d'origine humaine ou transforme la substance d'origine humaine en modifiant ses propriétés intrinsèques;

32) «plan de gestion des risques»: une description détaillée du système de gestion des risques;

33) «évaluation des risques pour l'environnement»: l'évaluation des risques pour l'environnement, ou des risques pour la santé publique, liés à la dissémination du médicament dans l'environnement à la suite ***de la fabrication,*** de l'utilisation et de l'élimination du médicament, ainsi que la détermination des mesures de prévention, de limitation et d'atténuation des risques. Pour un médicament ayant un mode d'action antimicrobien, l'évaluation des risques pour l'environnement (ERE) comprend également une évaluation du risque de sélection de la résistance aux antimicrobiens dans l'environnement induit par la fabrication, l'utilisation et l'élimination de ce médicament; ***[Am. 107]***

34) «résistance aux antimicrobiens»: l'aptitude d'un micro-organisme à survivre ou à se développer en présence d'une concentration d'un agent antimicrobien habituellement suffisante***, ou qui était auparavant suffisante,*** pour inhiber ou tuer ce micro-organisme; ***[Am. 108]***

35) «risques liés à l'utilisation du médicament»: tout risque:

a) pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament;

b) d'effets indésirables du médicament sur l'environnement;

c) d'effets indésirables sur la santé publique consécutifs à la dissémination du médicament dans l'environnement, parmi lesquels la résistance aux antimicrobiens;

36) «dossier permanent de la substance active»: un document contenant une description détaillée du procédé de fabrication, du contrôle de la qualité pendant la fabrication et de la validation du procédé, établi sous forme de document distinct par le fabricant de la substance active;

37) «plan d'investigation pédiatrique»: programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique;

38) «population pédiatrique»: partie de la population d'un âge compris entre la naissance et 18 ans;

39) «prescription médicale»: toute prescription de médicaments octroyée par un professionnel habilité à cet effet;

40) «abus de médicaments»: un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives;

41) «rapport bénéfice-risque»: une évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 35) a);

42) «représentant du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché»: personne communément appelée représentant local, désignée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour le représenter dans l'État membre concerné;

43) «notice»: les informations destinées à l'utilisateur qui accompagnent le médicament;

44) «emballage extérieur»: l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire;

45) «conditionnement primaire»: le récipient ou toute autre forme de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le médicament;

46) «étiquetage»: les mentions portées sur le conditionnement primaire ou sur l'emballage extérieur;

47) «nom du médicament»: le nom, qui peut être soit un nom de fantaisie, ne pouvant se confondre avec la dénomination commune, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

48) «dénomination commune»: la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé pour une substance active;

49) «dosage du médicament»: la teneur en substances actives d'un médicament, exprimée en quantité par unité de prise, par unité de volume ou de poids en fonction de la présentation;

50) «médicament falsifié»: tout médicament comportant une fausse présentation:

a) de son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition en ce qui concerne n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, ou le dosage de ces composants;

b) de sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché; ou

c) de son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.

La présente définition n'inclut pas les défauts de qualité non intentionnels et s'entend sans préjudice des violations des droits de propriété intellectuelle;

51) «urgence de santé publique»: une urgence de santé publique reconnue au niveau de l'Union par la Commission en vertu de l'article 23, paragraphe 1, du règlement (UE) 2022/2371 du Parlement européen et du Conseil ([45]);

52) «entité n'exerçant pas d'activité économique»: toute personne physique ou morale qui n'exerce pas d'activité économique et qui:

a) n'est pas une entreprise ou contrôlée par une entreprise; et

b) n'a conclu aucun accord avec une entreprise concernant un parrainage du développement du médicament ou une participation au développement du médicament;

53) «micro, petites et moyennes entreprises»: les micro, petites et moyennes entreprises telles que définies à l'article 2 de la recommandation 2003/361/CE de la Commission ([46]);

([45]) Règlement (UE) 2022/2371 du Parlement européen et du Conseil du 23 novembre 2022 concernant les menaces transfrontières graves pour la santé et abrogeant la décision n° 1082/2013/UE (JO L 314 du 6.12.2022, p. 26).

([46]) Recommandation 2003/361/CE de la Commission du 6 mai 2003 concernant la définition des micro, petites et moyennes entreprises (JO L 124 du 20.5.2003, p. 36).

54) «modification» ou «modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché»: toute modification apportée:

a) au contenu des renseignements et des documents mentionnés à l'article 6, paragraphe 2, aux articles 9 à 14, à l'article 62, à l'annexe I et à l'annexe II de la présente directive, et à l'article 6 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]; ou

b) aux termes de la décision d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, y compris le résumé des caractéristiques du produit et toutes conditions, obligations ou restrictions ayant des effets sur l'autorisation de mise sur le marché, ou à l'étiquetage ou à la notice en raison de modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit;

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

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

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

58) «système de gestion des risques»: un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but de détecter, de décrire, de prévenir ou de réduire au minimum les risques liés à un médicament, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et interventions;

59) «effet indésirable»: une réaction nocive et non voulue à un médicament;

60) «effet indésirable grave»: un effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie du patient, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, entraîne une invalidité ou une incapacité importantes ou durables ou se traduit par une anomalie/malformation congénitale;

61) «effet indésirable inattendu»: un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas avec le résumé des caractéristiques du produit;

62) «~~médicament~~***produit*** homéopathique»: un médicament obtenu à partir de souches homéopathiques selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les États membres; ***[Am. 109]***

63) «médicament traditionnel à base de plantes»: un médicament à base de plantes qui répond aux conditions énumérées à l'article 134, paragraphe 1;

64) «médicament à base de plantes»: tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes;

65) «substances végétales»: l'ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, sous forme non transformée, utilisés en l'état, le plus souvent desséchés ou frais, ainsi que certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques. Les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique selon le système à deux mots (genre, espèce, variété et auteur);

66) «préparations à base de plantes»: les préparations obtenues en soumettant des substances végétales à un traitement tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation, y compris les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités;

67) «médicament traditionnel à base de plantes équivalent»: un médicament traditionnel à base de plantes identique au médicament traditionnel à base de plantes faisant l'objet de la demande en ce qui concerne les substances actives, quels que soient les excipients utilisés, ou identique ou similaire en ce qui concerne l'effet recherché, le dosage ou la posologie et la voie d'administration;

68) «distribution en gros de médicaments»: toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, dans une logique de profit ou non, exception faite de la délivrance de médicaments au public. Ces activités sont réalisées avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres grossistes ou avec les pharmaciens et les personnes autorisées ou habilitées, dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments au public;

69) «courtage de médicaments»: toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments, à l'exception de la distribution en gros, qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment et au nom d'une personne physique ou morale;

70) «obligation de service public»: l'obligation ~~de garantir~~***d'assurer*** en permanence un assortiment de médicaments capables de répondre aux exigences d'un territoire géographiquement déterminé et d'assurer la livraison des fournitures demandées dans de très brefs délais sur l'ensemble dudit territoire. ***[Am. 110]***

2. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 pour adapter les définitions au paragraphe 1, points 2) à 6), 8), 14) ~~et 16) à 31~~***, 16) à 28) et 30***), à la lumière des progrès techniques et scientifiques et compte tenu des définitions adoptées par l'Union et à l'échelle internationale, sans étendre le champ d'application des définitions. ***[Am. 111]***

## Chapitre II

## Exigences relatives aux demandes d'autorisation nationale ou centralisée de mise sur le marché

### Section 1

### Dispositions générales

#### *Article 5*

#### Autorisations de mise sur le marché

1. Un médicament n'est mis sur le marché d'un État membre que lorsqu'une autorisation de mise sur le marché a été octroyée par les autorités compétentes d'un État membre conformément aux dispositions du chapitre III (ci-après l'«autorisation nationale de mise sur le marché») ou qu'une autorisation de mise sur le marché a été octroyée conformément au [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] (ci-après l'«autorisation centralisée de mise sur le marché»).

2. Lorsqu'une autorisation initiale de mise sur le marché a été octroyée conformément au paragraphe 1, tout développement concernant le médicament couvert par l'autorisation, tel que des indications thérapeutiques, des dosages, des formes pharmaceutiques, des voies d'administration et des présentations supplémentaires, ainsi que toute modification de l'autorisation de mise sur le marché, doit également obtenir une autorisation conformément au paragraphe 1 ou être inclus dans l'autorisation initiale de mise sur le marché. Toutes ces autorisations de mise sur le marché sont considérées comme faisant partie de la même autorisation globale de mise sur le marché, en particulier aux fins des demandes d'autorisation de mise sur le marché au titre des articles 9 à 12, y compris en ce qui concerne l'expiration de la période de protection réglementaire des données pour les demandes utilisant un médicament de référence.

#### *Article 6*

#### Exigences générales applicables aux demandes d'autorisation de mise sur le marché

1. Afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, une demande électronique d'autorisation de mise sur le marché est présentée à l'autorité compétente concernée dans un format commun. L'Agence met ce format à disposition après consultation avec les États membres.

2. La demande d'autorisation de mise sur le marché comprend les renseignements et documents énumérés à l'annexe I et fournis conformément à l'annexe II.

***2 bis. Une autorisation de mise sur le marché d'un médicament peut être octroyée sur la base d'un dossier permanent de la substance active, d'un dossier permanent de la qualité supplémentaire ou d'un dossier permanent de la technologie de plateforme, lorsqu'un tel dossier existe et que la demande le mentionne. [Am. 112]***

3. Les documents et informations concernant les résultats des essais pharmaceutiques et non cliniques et des études cliniques visés à l'annexe I sont accompagnés de résumés détaillés conformément à l'article 7 et de données brutes à l'appui.

4. Le système de gestion des risques visé à l'annexe I est proportionné aux risques avérés et aux risques potentiels du médicament ***pour la santé humaine ou l'environnement***, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité postautorisation. ***[Am. 113]***

5. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui n'est pas autorisé dans l'Union au moment de l'entrée en vigueur de la présente directive et de nouvelles indications thérapeutiques, y compris pédiatriques, de nouvelles formes pharmaceutiques, de nouveaux dosages et de nouvelles voies d'administration de médicaments autorisés qui sont protégés soit par un certificat complémentaire de protection en vertu du [règlement (CE) nº 469/2009 — OP: merci de remplacer cette référence par une référence au nouvel instrument après adoption], soit par un brevet qui remplit les conditions requises pour l'octroi du certificat complémentaire de protection, comprend l'un des éléments suivants:

a) les résultats de toutes les études effectuées et les détails de toutes les données collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé;

b) une décision de l'Agence octroyant une dérogation spécifique pour un produit en application de l'article 75, paragraphe 1, du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé];

c) une décision de l'Agence octroyant une dérogation spécifique pour une classe de produits en application de l'article 75, paragraphe 2, du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé];

d) une décision de l'Agence octroyant un report en application de l'article 81 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé];

e) une décision de l'Agence prise en consultation avec la Commission en application de l'article 83 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] afin de déroger temporairement à la disposition visée aux points a) à d) ci-dessus en cas d'urgence sanitaire.

Les documents fournis conformément aux points a) à d) couvrent conjointement tous les sous-ensembles de la population pédiatrique.

***En l'absence de plan d'investigation pédiatrique visé au premier alinéa, point a), ou lorsqu'aucune étude comparative n'a pas été menée à cet égard, une justification est fournie et, le cas échéant, des données probantes sont aussi obtenues à partir d'études à long terme postérieures à la mise sur le marché. [Am. 114]***

6. Les dispositions du paragraphe 5 ne s'appliquent pas aux médicaments autorisés en vertu des articles 9, 11, 13 et 125 à 141 ni aux médicaments autorisés en vertu des articles 10 et 12 qui ne sont pas protégés par un certificat complémentaire de protection en vertu du [règlement (CE) nº 469/2009 — OP: merci de remplacer cette référence par une référence au nouvel instrument après adoption] ou par un brevet qui remplit les conditions requises pour l'octroi du certificat complémentaire de protection.

7. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché démontre que le principe de remplacement, de réduction et de raffinement de l'expérimentation animale à des fins scientifiques a été appliqué conformément à la directive 2010/63/UE pour toute étude animale réalisée à l'appui de la demande.

Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché n'effectue pas d'essais sur des animaux s'il existe des méthodes d'expérimentation non animale scientifiquement satisfaisantes. ***Lorsqu'il n'existe pas de méthodes d'expérimentation non animale scientifiquement satisfaisantes, les demandeurs qui recourent à l'expérimentation animale veillent à ce que le principe de remplacement, de réduction et de raffinement de l'expérimentation animale à des fins scientifiques ait été appliqué conformément à la directive 2010/63/UE pour toute étude animale réalisée dans le but d'étayer la demande. [Am. 115]***

*Article 7*

Vérification par des experts

1. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les résumés détaillés visés à l'article 6, paragraphe 3, aient été établis et signés par des experts possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires avant d'être présentés aux autorités compétentes. Les qualifications techniques ou professionnelles des experts sont indiquées dans un curriculum vitæ succinct.

2. Les experts visés au paragraphe 1 justifient tout recours fait à la documentation bibliographique scientifique prévue à l'article 13 dans le respect des exigences énoncées à l'annexe II.

*Article 8*

Médicaments fabriqués en dehors de l'Union

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin:

a) que les autorités compétentes des États membres vérifient que les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers sont en mesure de réaliser la fabrication dans le respect des indications fournies en application de l'annexe I ou d'effectuer les contrôles suivant les méthodes décrites dans le dossier conformément à l'annexe I;

b) que les autorités compétentes des États membres puissent autoriser les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers, dans des cas justifiés, à faire effectuer par des tiers certaines phases de la fabrication ou certains des contrôles prévus au point a); dans ce cas, les vérifications des autorités compétentes des États membres s'effectuent également dans l'établissement désigné.

Section 2

Exigences spécifiques applicables aux demandes abrégées d'autorisation de mise sur le marché

*Article 9*

Demandes relatives aux médicaments génériques

1. Par dérogation à l'article 6, paragraphe 2, le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique n'est pas tenu de fournir aux autorités compétentes les résultats des essais non cliniques et des études cliniques si l'équivalence du médicament générique avec le médicament de référence est démontrée.

2. Afin de démontrer l'équivalence visée au paragraphe 1, le demandeur soumet aux autorités compétentes des études d'équivalence ou donne une explication des raisons pour lesquelles ces études n'ont pas été menées, et démontre que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables.

3. Le paragraphe 1 est aussi applicable si le médicament de référence n'a pas été autorisé dans l'État membre où la demande concernant le médicament générique est déposée. Dans un tel cas, le demandeur mentionne dans la demande l'État membre où le médicament de référence est ou a été autorisé. À la demande de l'autorité compétente de l'État membre où la demande est déposée, l'autorité compétente de l'autre État membre lui fait parvenir, dans un délai d'un mois, une confirmation du fait que le médicament de référence est ou a été autorisé, accompagnée de la composition complète dudit médicament et, le cas échéant, de toute autre documentation pertinente.

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

4. Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ces cas, le demandeur fournit des informations complémentaires pour démontrer que les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes.

5. Lorsque les propriétés visées au paragraphe 4 sont sensiblement différentes, le demandeur fournit des informations complémentaires afin de prouver la sécurité ou l'efficacité des différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés de la substance active autorisée du médicament de référence dans le cadre d'une demande présentée au titre de l'article 10.

*Article 10*

Demandes relatives aux médicaments hybrides

Lorsque le médicament ne répond pas à la définition d'un médicament générique ou présente des différences de dosage, de forme pharmaceutique, de voie d'administration ou d'indications thérapeutiques par rapport au médicament de référence, les résultats des essais non cliniques ou des études cliniques appropriés sont fournis aux autorités compétentes dans la mesure nécessaire pour établir un lien scientifique avec les données sur lesquelles repose l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence et pour démontrer le profil de sécurité et d'efficacité du médicament hybride. ***L'Agence adopte des lignes directrices sur les essais et les études cliniques adéquats en vue d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments hybrides. [Am. 116]***

*Article 11*

Demandes relatives aux médicaments biosimilaires

En ce qui concerne les médicaments biologiques analogues à des médicaments biologiques de référence (ci-après les «médicaments biosimilaires»), les résultats des essais et études de comparabilité appropriés sont communiqués aux autorités compétentes. Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents énoncés à l'annexe II et dans les lignes directrices détaillées y afférentes. Les résultats d'autres essais et études figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis.

*Article 12*

Demandes relatives aux médicaments biohybrides

Lorsqu'un médicament biosimilaire présente des différences de dosage, de forme pharmaceutique, de voie d'administration ou d'indications thérapeutiques par rapport au médicament biologique de référence (ci-après le «biohybride»), les résultats des essais non cliniques ou des études cliniques appropriés sont communiqués aux autorités compétentes dans la mesure nécessaire pour établir un lien scientifique avec les données sur lesquelles repose l'autorisation de mise sur le marché du médicament biologique de référence et pour démontrer le profil de sécurité ou d'efficacité du médicament biosimilaire. ***L'Agence adopte des lignes directrices sur les essais et les études cliniques adéquats en vue d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments biohybrides. [Am. 117]***

*Article 13*

Demandes fondées sur des données bibliographiques

Lorsqu'aucun médicament de référence n'est ou n'a été autorisé pour la substance active du médicament concerné, le demandeur, par dérogation à l'article 6, paragraphe 2, n'est pas tenu de communiquer les résultats des essais non cliniques ou des études cliniques s'il peut démontrer que les substances actives du médicament sont d'un usage médical bien établi dans l'Union pour le même usage thérapeutique et la même voie d'administration depuis au moins dix ans et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité en vertu des conditions prévues à l'annexe II. Dans ce cas, les résultats de ces essais sont remplacés par une documentation bibliographique scientifique appropriée. ***La pertinence de cette documentation vis-à-vis du médicament concerné est justifiée. [Am. 118]***

*Article 14*

Demandes fondées sur un consentement

Après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation peut consentir, sous la forme d'une lettre d'accès, à ce qu'il soit fait recours à l'ensemble de la documentation visée à l'article 6, paragraphe 2, en vue de l'examen de demandes subséquentes relatives à d'autres médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique.

Section 3

Exigences spécifiques applicables aux demandes concernant certaines catégories de médicaments

*Article 15*

Associations médicamenteuses à dose fixe, ~~technologies de plateformes~~***autorisation de mise sur le marché relative à une plateforme*** et conditionnements multimédicaments **[Am. 119]**

1. Lorsque des fins thérapeutiques le justifient, une autorisation de mise sur le marché peut être octroyée pour une association médicamenteuse à dose fixe.

2. Lorsque des fins thérapeutiques le justifient, une autorisation de mise sur le marché peut~~, dans des circonstances exceptionnelles,~~ être octroyée pour un médicament composé d'un élément fixe et d'un élément variable prédéfini afin, le cas échéant, de cibler différents variants d'un agent infectieux ou, si nécessaire, d'adapter le médicament aux caractéristiques d'un malade particulier ou d'un groupe de malades (ci-après ~~la~~ ***dénommée*** «~~technologie de~~***autorisation de mise sur le marché relative à une*** plateforme»). ***[Am. 120]***

Le demandeur qui a l'intention d'introduire une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un tel médicament sollicite au préalable l'accord de l'autorité compétente concernée pour le dépôt d'une telle demande.

3. Lorsque des raisons de santé publique le justifient et que les substances actives ne peuvent être combinées dans une association médicamenteuse à dose fixe, une autorisation de mise sur le marché peut, dans des circonstances exceptionnelles, être octroyée à un conditionnement multimédicament.

Le demandeur qui a l'intention d'introduire une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un tel médicament sollicite au préalable l'accord de l'autorité compétente concernée pour le dépôt d'une telle demande.

*Article 16*

Médicaments radiopharmaceutiques

1. Une autorisation de mise sur le marché est requise pour les générateurs de radionucléides, les trousses ~~de radionucléides~~***pour les préparations radiopharmaceutiques (ci-après dénommées «trousses»)*** et les précurseurs de radionucléides, à moins qu'ils ne soient utilisés comme matière de départ, substance active ou intermédiaire de médicaments radiopharmaceutiques couverts par une autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 5, paragraphe 1. ***[Am. 121]***

2. Une autorisation de mise sur le marché n'est pas requise pour les médicaments radiopharmaceutiques préparés au moment de l'utilisation par une personne ou institution qui, selon la législation nationale, est autorisée à utiliser ces médicaments radiopharmaceutiques, conformément aux instructions du fabricant, dans un établissement de soins de santé agréé et exclusivement à partir de générateurs de radionucléides, de trousses de radionucléides ou de précurseurs de radionucléides autorisés.

*Article 17*

Antimicrobiens

1. Lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché concerne un antimicrobien, elle contient, outre les informations visées à l'article 6, les éléments suivants:

a) un plan de gestion des antimicrobiens ***et d'accès aux antimicrobiens*** visé à l'annexe I; ***[Am. 122]***

b) une description des exigences particulières en matière d'information énoncées à l'article 69 et énumérées à l'annexe I.

***1 bis. Après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre rend publics les documents visés au paragraphe 1. [Am. 123]***

2. L'autorité compétente ~~peut imposer~~***examine les informations présentées conformément au paragraphe 1, point b). L'autorité compétente impose*** des obligations au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché si elle estime que les mesures d'atténuation des risques contenues dans le plan de gestion des antimicrobiens ***et d'accès aux antimicrobiens*** ne sont pas satisfaisantes. ***[Am. 124]***

3. ***Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, chaque fois que cela est possible, l'agent antimicrobien puisse être délivré à l'unité dans des quantités correspondant à la durée du traitement. Si cela n'est pas possible,*** le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que la taille de l'emballage de l'antimicrobien corresponde à la posologie et à la durée habituelles du traitement. ***[Am. 125]***

*Article 18*

Associations intégrales de médicaments et de dispositifs médicaux

1. Dans le cas d'une association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit des données établissant l'utilisation sûre et efficace de l'association intégrale du médicament et du dispositif médical.

Dans le cadre de l'évaluation, effectuée conformément à l'article 29, de l'association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical, les autorités compétentes évaluent le rapport bénéfice-risque de l'association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical, en tenant compte de l'adéquation de l'utilisation du médicament avec le dispositif médical***, en particulier pour les patients pédiatriques s'il échet, en incluant des aspects tels que le stockage, l'assemblage, la propreté et la technique nécessaires pour l'application ou la prise***. ***[Am. 126]***

2. Les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du règlement (UE) 2017/745 s'appliquent pour ce qui est de la sécurité et des performances de la partie constituant le dispositif médical de l'association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical.

3. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'une association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical comprend la documentation attestant la conformité de la partie constituant le dispositif médical avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances visées au paragraphe 2 conformément à l'annexe II, y compris, le cas échéant, le rapport d'évaluation de la conformité établi par un organisme notifié.

4. Dans son évaluation de l'association intégrale d'un médicament avec un dispositif médical, les autorités compétentes reconnaissent les résultats de l'évaluation de la conformité de la partie constituant le dispositif médical de cette association intégrale avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances conformément à l'annexe I du règlement (UE) 2017/745, y compris, le cas échéant, les résultats de l'évaluation réalisée par un organisme notifié.

5. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit, à la demande de l'autorité compétente, toute information supplémentaire relative au dispositif médical et utile pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque de l'association intégrale d'un médicament avec un dispositif médical visée au paragraphe 1.

*Article 19*

Médicaments s'employant exclusivement avec des dispositifs médicaux

1. Dans le cas d'un médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit des données établissant l'utilisation sûre et efficace du médicament, en tenant compte de son utilisation avec le dispositif médical.

Dans le cadre de l'évaluation, effectuée conformément à l'article 29, du médicament visé au premier alinéa, les autorités compétentes évaluent le rapport bénéfice-risque du médicament, en tenant compte de l'utilisation du médicament avec le dispositif médical.

2. Dans le cas d'un médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical, le dispositif médical satisfait aux exigences énoncées dans le règlement (UE) 2017/745.

3. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical comprend la documentation attestant la conformité du dispositif médical avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances visées au paragraphe 2 conformément à l'annexe II, y compris, le cas échéant, le rapport d'évaluation de la conformité établi par un organisme notifié.

4. Dans son évaluation du médicament visé au paragraphe 1, l'autorité compétente reconnaît les résultats de l'évaluation de la conformité du dispositif médical concerné avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances conformément à l'annexe I du règlement (UE) 2017/745, y compris, le cas échéant, les résultats de l'évaluation réalisée par un organisme notifié.

5. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit, à la demande de l'autorité compétente, toute information supplémentaire relative au dispositif médical et utile pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque du médicament visé au paragraphe 1, en tenant compte de l'utilisation du médicament avec le dispositif médical.

6. Si l'action du médicament n'est pas accessoire à celle du dispositif médical, le médicament satisfait aux exigences de la présente directive et du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], compte tenu de son utilisation avec le dispositif médical, sans préjudice des exigences spécifiques du règlement (UE) 2017/745.

Dans ce cas, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit, à la demande des autorités compétentes, toute information supplémentaire relative au dispositif médical, compte tenu de son utilisation avec le médicament, et utile pour la surveillance postautorisation du médicament, sans préjudice des exigences spécifiques du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

*Article 20*

Associations de médicaments avec des produits autres que des dispositifs médicaux

1. Dans le cas d'une association d'un médicament avec un produit autre qu'un dispositif médical, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit des données établissant l'utilisation sûre et efficace de l'association du médicament et du produit autre qu'un dispositif médical.

Dans le cadre de l'évaluation, effectuée conformément à l'article 29, de l'association d'un médicament avec un produit autre qu'un dispositif médical, l'autorité compétente évalue le rapport bénéfice-risque de l'association du médicament et du produit autre qu'un dispositif médical, en tenant compte de l'utilisation du médicament avec le produit autre qu'un dispositif médical.

2. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit, à la demande de l'autorité compétente, toute information supplémentaire relative au produit autre qu'un dispositif médical et utile pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque de l'association du médicament avec le produit autre qu'un dispositif médical, en tenant compte de l'adéquation de l'utilisation du médicament avec le produit visé au paragraphe 1.

Section 4

Exigences spécifiques applicables aux dossiers

*Article 21*

Plan de gestion des risques

Le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament visé aux articles 9 et 11 n'est pas tenu de présenter un plan de gestion des risques et un résumé de celui-ci, pour autant qu'il n'existe pas de mesures supplémentaires de réduction des risques pour le médicament de référence et que l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence n'ait pas été retirée avant le dépôt de la demande.

*Article 22*

Évaluation des risques pour l'environnement et autres informations environnementales

1. Lors de la réalisation de l'évaluation des risques pour l'environnement (ci-après l'«ERE») à soumettre en application de l'article 6, paragraphe 2, le demandeur tient compte des lignes directrices scientifiques relatives à l'évaluation des risques pour l'environnement des médicaments à usage humain visées au paragraphe ~~6~~***5***, ou fournit en temps utile à l'Agence ou, le cas échéant, à l'autorité compétente de l'État membre concerné, les raisons ***dûment justifiées*** de toute divergence par rapport aux lignes directrices scientifiques. Le cas échéant, le demandeur tient compte des évaluations des risques pour l'environnement existantes réalisées au titre d'autres actes législatifs de l'Union. ***[Am. 127]***

2. L'ERE indique si le médicament ou l'un de ses composants est l'une des substances suivantes, conformément aux critères de l'annexe I du règlement (CE) nº 1272/2008:

a) substances persistantes, mobiles et toxiques (PBT);

b) substances très persistantes et très bioaccumulables (vPvB);

c) substances persistantes, mobiles et toxiques (PMT) ou très persistantes et très mobiles (vPvM);

ou est un agent endocrinien actif.

3. Le demandeur inclut également dans l'ERE des mesures d'atténuation des risques visant à éviter ou, lorsque ce n'est pas possible, à limiter les émissions dans l'air, l'eau et les sols des polluants énumérés dans les directives 2000/60/CE, 2006/118/CE, 2008/105/CE et 2010/75/UE ***lors de la fabrication, de l'utilisation et de l'élimination du médicament***. Le demandeur explique en détail que les mesures d'atténuation proposées sont appropriées et suffisantes pour faire face aux risques constatés pour l'environnement. ***Lorsque cela est nécessaire, le demandeur inclut également des informations sur les techniques disponibles et sur les techniques qui seront utilisées pour réduire les rejets et les émissions du médicament, en particulier ceux qui interviennent dans les effluents de fabrication avant qu'ils ne quittent les sites de fabrication. [Am. 128]***

4. En ce qui concerne les antimicrobiens, l'ERE comprend une évaluation du risque de sélection de la résistance aux antimicrobiens dans l'environnement en raison de l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement à l'intérieur et à l'extérieur de l'Union, de l'utilisation et de l'élimination de l'antimicrobien, ***y compris par les professionnels de santé et les patients,*** en tenant compte, le cas échéant, des normes internationales existantes qui ont établi des concentrations prédites sans effet (PNEC) spécifiques pour les antibiotiques. ***[Am. 129]***

***4 bis. Au plus tard le... [12 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], la Commission, après consultation de l'Agence, de l'AEE et de l'ECDC, publie des lignes directrices sur les modalités de réalisation de l'ERE pour les antimicrobiens non antibiotiques. [Am. 130]***

5. L'Agence élabore des lignes directrices scientifiques conformément à l'article 138 du [règlement (CE) nº 726/2004], afin de préciser les détails techniques concernant les exigences en matière d'ERE applicables aux médicaments à usage humain. Le cas échéant, l'Agence consulte l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ~~et l'Agence européenne pour l'environnement (AEE)~~***, l'AEE, l'ECDC et les autres parties prenantes, y compris les opérateurs du secteur de l'eau potable et des eaux usées,*** sur l'élaboration de ces lignes directrices scientifiques. ***[Am. 131]***

6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché actualise l'ERE en communiquant de nouvelles informations, dans les meilleurs délais, aux autorités compétentes concernées, conformément à l'article 90, paragraphe 2, si de nouvelles informations relatives aux critères d'évaluation visés à l'article 29 sont disponibles et pourraient entraîner une modification des conclusions de l'ERE. La mise à jour comprend toute information pertinente provenant de la surveillance de l'environnement, y compris de la surveillance au titre de la directive 2000/60/CE, d'études d'écotoxicité, d'évaluations des risques nouvelles ou actualisées au titre d'autres actes législatifs de l'Union, tels que visés au paragraphe 1, et de données relatives à l'exposition environnementale.

Dans le cas d'une ERE réalisée avant le [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive], l'autorité compétente demande au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'actualiser l'ERE ***afin d'y inclure les mesures d'atténuation des risques visées au paragraphe 3. Elle lui demande également d'actualiser l'ERE*** si des informations manquantes ont été constatées pour des médicaments potentiellement nocifs pour l'environnement ***[Am. 132].***

7. En ce qui concerne les médicaments visés aux articles 9 à 12, le demandeur peut tenir compte des ERE réalisées pour le médicament de référence lors de la réalisation de l'ERE ***et fournit toutes autres données et les lignes directrices scientifiques visées au paragraphe 1 du présent article. [Am. 133]***

***7 bis. Les résultats de l'évaluation de l'ERE, y compris les données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, sont rendus publics par l'Agence ou, le cas échéant, par l'autorité compétente de l'État membre. [Am. 134]***

***7 ter. Lorsqu'elle publie les informations relatives à l'ERE, y compris le plan de gestion des antimicrobiens et d'accès aux antimicrobiens visé à l'article 17, l'autorité compétente supprime toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale. [Am. 135]***

*Article 23*

Évaluation des risques pour l'environnement des médicaments autorisés avant le 30 octobre 2005

1. Au plus tard le [OP: merci d'insérer la date correspondant à ~~30~~***24*** mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive], l'Agence établit, après consultation avec les autorités compétentes des États membres***, l'ECDC***, l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et l'Agence européenne pour l'environnement (AEE), un programme d'ERE, à soumettre conformément à l'article 22, pour les médicaments autorisés avant le 30 octobre 2005 qui n'ont pas fait l'objet d'une ERE et que l'Agence a considérés comme étant potentiellement dangereux pour l'environnement conformément au paragraphe 2. ***[Am. 136]***

Ce programme est mis à la disposition du public par l'Agence.

2. L'Agence fixe les critères scientifiques pour repérer les médicaments potentiellement dangereux pour l'environnement et hiérarchiser leur ERE, en utilisant une approche fondée sur les risques. Pour ce faire, l'Agence ***consulte les parties prenantes concernées, y compris les gestionnaires des résidus de médicaments et de leur production dans l'environnement, et*** peut demander aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de fournir des données ou des informations pertinentes. ***[Am. 137]***

3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments recensés dans le programme visé au paragraphe 1 soumettent l'ERE à l'Agence. Les résultats de l'évaluation de l'ERE, y compris ~~des~~***les*** données ~~fournies~~***et un résumé des études de l'ERE et des résultats de ces dernières qui ont été fournis*** par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, sont mis à la disposition du public par l'Agence. ***[Am. 138]***

4. Lorsque plusieurs médicaments recensés dans le programme visé au paragraphe 1 contiennent la même substance active et sont susceptibles de présenter les mêmes risques pour l'environnement, les autorités compétentes des États membres ou l'Agence encouragent les titulaires d'autorisations de mise sur le marché à mener des études conjointes dans le cadre de l'ERE, afin de réduire au minimum la duplication inutile des données et l'utilisation d'animaux.

*Article 24*

Système de monographies ERE des données ERE relatives aux substances actives

1. L'Agence met en place, en collaboration avec les autorités compétentes des États membres, un système d'analyse par substance active des données ERE (monographies ERE) pour les médicaments autorisés ***et publie les informations pertinentes sur ce système***. Une monographie ERE comprend un ensemble complet de données physiochimiques, de données sur le devenir et de données sur les effets, sur la base de l'évaluation d'une autorité compétente. ***[Am. 139]***

2. La mise en place du système de monographies ERE repose sur une hiérarchisation des substances actives ***et des exigences en matière de données*** fondée sur les risques. ***[Am. 140]***

3. Lors de l'élaboration de la monographie ERE visée au paragraphe 1, l'Agence peut demander des informations, des études et des données aux autorités compétentes des États membres et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché.

4. L'Agence, en coopération avec les autorités compétentes des États membres, mène un projet pilote de démonstration de faisabilité des monographies ERE, qui doit être achevé dans les ~~trois ans~~***30 mois*** suivant l'entrée en vigueur de la présente directive***, compte tenu des résultats des initiatives pertinentes de l'Union relatives aux essais sur les animaux***. ***[Am. 141]***

5. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 et sur la base des résultats d'un projet pilote de démonstration de faisabilité visé au paragraphe 4, afin de compléter la présente directive en précisant:

a) le contenu et le format des monographies ERE;

b) les procédures d'adoption et de mise à jour des monographies ERE;

c) les procédures de fourniture des informations, études et données visées au paragraphe 3;

d) les critères de hiérarchisation fondés sur les risques pour la sélection et la hiérarchisation visées au paragraphe 2;

e) l'utilisation des monographies ERE dans le cadre des nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à l'appui de leur ERE.

*Article 25*

Certificat du dossier permanent de la substance active

1. Les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché peuvent, au lieu de fournir les données pertinentes sur une substance chimique active d'un médicament requises conformément à l'annexe II, s'appuyer sur un dossier permanent de la substance active, un certificat du dossier permanent de la substance active délivré par l'Agence conformément au présent article (ci-après le «certificat du dossier permanent de la substance active») ou un certificat confirmant que la qualité de la substance active concernée est convenablement contrôlée par la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne.

Les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché ne peuvent s'appuyer sur un dossier permanent de la substance active que si aucun certificat n'existe pour le même dossier permanent de la substance active.

2. Un certificat du dossier permanent de la substance active peut être délivré par l'Agence dans les cas où les données pertinentes sur la substance active concernée ne sont pas déjà couvertes par une monographie de la Pharmacopée européenne ou par un certificat du dossier permanent de la substance active.

Pour obtenir un certificat du dossier permanent de la substance active, une demande est présentée à l'Agence. Le demandeur d'un certificat du dossier permanent de la substance active démontre que la substance active concernée n'est pas déjà couverte par une monographie de la Pharmacopée européenne ou par un certificat du dossier permanent de la substance active. L'Agence examine la demande et, en cas de conclusion favorable, délivre le certificat qui est valable dans toute l'Union. Dans le cas des autorisations centralisées de mise sur le marché, la demande de certificat du dossier permanent de la substance active peut être présentée dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament correspondant.

L'Agence crée un répertoire comprenant les dossiers permanents des substances actives, leurs rapports d'évaluation et leurs certificats et veille à la protection des données à caractère personnel. L'Agence veille à ce que les autorités compétentes de l'État membre aient accès à ce répertoire.

3. Le dossier permanent de la substance active et le certificat du dossier permanent de la substance active contiennent toutes les informations requises à l'annexe II sur la substance active.

4. Le titulaire du certificat du dossier permanent de la substance active est le fabricant de la substance active.

5. Le titulaire du certificat du dossier permanent de la substance active tient le dossier permanent de la substance active à jour en fonction des progrès scientifiques et technologiques et introduit les modifications nécessaires pour garantir que la substance active est fabriquée et contrôlée conformément aux méthodes scientifiques généralement admises.

6. À la demande de l'Agence, le fabricant de la substance pour laquelle une demande de certificat du dossier permanent de la substance active a été présentée ou le titulaire du certificat du dossier permanent de la substance active se soumet à une inspection destinée à vérifier les informations contenues dans la demande ou dans le dossier permanent de la substance active ou leur conformité avec les bonnes pratiques de fabrication des substances actives visées à l'article 160.

Si le fabricant d'une substance active refuse de se soumettre à une telle inspection, l'Agence peut suspendre ou résilier la demande de certificat du dossier permanent de la substance active.

7. Si le titulaire du certificat du dossier permanent de la substance active ne remplit pas les obligations énoncées aux paragraphes 5 et 6, l'Agence peut suspendre ou retirer le certificat et les autorités compétentes des États membres peuvent suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament fondée sur ce certificat ou prendre des mesures pour interdire la délivrance du médicament fondée sur ce certificat.

8. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament octroyée sur la base d'un certificat du dossier permanent de la substance active reste responsable de ce médicament.

9. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 afin de compléter la présente directive en précisant:

a) les règles régissant le contenu et le format de la demande de certificat du dossier permanent de la substance active;

b) les règles relatives à l'examen d'une demande de certificat du dossier permanent de la substance active et à la délivrance du certificat;

c) les règles relatives à la mise à disposition du public des certificats des dossiers permanents des substances actives;

d) les règles relatives à l'introduction de modifications dans le dossier permanent de la substance active et le certificat du dossier permanent de la substance active;

e) les règles relatives à l'accès des autorités compétentes des États membres au dossier permanent de la substance active et à son rapport d'évaluation;

f) les règles relatives à l'accès au dossier permanent de la substance active et au rapport d'évaluation applicables aux demandeurs et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché qui s'appuient sur un certificat du dossier permanent de la substance active.

*Article 26*

Dossiers permanents de la qualité supplémentaire

1. Les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché peuvent, au lieu de fournir les données pertinentes sur une substance active autre qu'une substance active chimique ou sur d'autres substances présentes ou utilisées dans la fabrication d'un médicament, requises conformément à l'annexe II, s'appuyer sur un dossier permanent de la qualité supplémentaire, un certificat du dossier permanent de la qualité supplémentaire délivré par l'Agence conformément au présent article (ci-après le «certificat du dossier permanent de la qualité supplémentaire») ou un certificat confirmant que la qualité de cette substance est convenablement contrôlée par la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne.

Les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché ne peuvent s'appuyer sur un certificat du dossier permanent de la qualité supplémentaire que si aucun certificat n'existe pour le même dossier permanent de la qualité supplémentaire.

2. L'article 25, paragraphes 1 à 5, 7 et 8, s'applique également mutatis mutandis à la certification du dossier permanent de la qualité supplémentaire.

3. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 afin de compléter la présente directive en précisant:

a) les règles régissant le contenu et le format de la demande de certificat du dossier permanent de la substance active;

b) les dossiers permanents de la qualité supplémentaire pour lesquels un certificat peut être utilisé afin de fournir des informations spécifiques sur la qualité d'une substance***, d'une préparation ou de tout autre matériel présent ou utilisé*** ~~présente ou utilisée~~ dans la fabrication d'un médicament***, y compris de thérapies cellulaires et de thérapies géniques***; ***[Am. 142]***

c) les règles d'examen des demandes de mise à disposition du public de certificats des dossiers permanents de la qualité supplémentaire;

d) les règles relatives à l'introduction de modifications dans le dossier permanent de la qualité supplémentaire et dans le certificat;

e) les règles relatives à l'accès des autorités compétentes des États membres au dossier permanent de la qualité supplémentaire et à son rapport d'évaluation;

f) les règles relatives à l'accès au dossier permanent de la qualité supplémentaire et au rapport d'évaluation applicables aux demandeurs et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché qui s'appuient sur un certificat du dossier permanent de la qualité supplémentaire.

4. À la demande de l'Agence, le fabricant d'une substance présente ou utilisée dans la fabrication d'un médicament pour lequel une demande de certificat du dossier permanent de la qualité supplémentaire a été présentée ou le titulaire du certificat du dossier permanent de la qualité supplémentaire se soumet à une inspection afin de vérifier les informations contenues dans la demande ou dans le dossier permanent de la qualité.

Si le fabricant de cette substance refuse de se soumettre à une telle inspection, l'Agence peut suspendre ou résilier la demande de certificat du dossier permanent de la qualité supplémentaire.

***Article 26 bis***

***Dossiers permanents de la technologie de plateforme supplémentaire***

***1. Les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché peuvent, au lieu de fournir les données pertinentes relatives à une technologie de plateforme, s'appuyer sur un dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire ou un certificat du dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire délivré par l'Agence conformément au présent article (ci-après le «certificat du dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire»).***

***2. L'article 25, paragraphes 1 à 5, 7 et 8, s'applique également mutatis mutandis aux certificats du dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire.***

***3. Pour décrire de façon adéquate le dossier permanent de la technologie de plateforme, des informations appropriées sont fournies, conformément aux lignes directrices scientifiques publiées par l'Agence.***

***4. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 afin de compléter la présente directive en précisant:***

***a) les règles régissant le contenu et le format de la demande de certificat du dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire;***

***b) les dossiers permanents de la technologie de plateforme supplémentaire pour lesquels un certificat peut être utilisé afin de fournir des informations spécifiques sur la technologie de plateforme sur laquelle est fondée la fabrication d'une substance présente dans un médicament ou utilisée dans sa fabrication;***

***c) les règles d'examen des demandes de mise à disposition du public des certificats des dossiers permanents de la technologie de plateforme supplémentaire;***

***d) les règles relatives à l'introduction de modifications dans le dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire et dans le certificat;***

***e) les règles relatives à l'accès des autorités compétentes des États membres au dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire et à son rapport d'évaluation;***

***f) les règles relatives à l'accès au dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire et au rapport d'évaluation applicables aux demandeurs et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché qui s'appuient sur un certificat du dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire.***

***5. L'Agence élabore et publie des lignes directrices scientifiques sur les exigences applicables au dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire.***

***6. À la demande de l'Agence, le fabricant d'une substance présente ou utilisée dans la fabrication d'un médicament pour lequel une demande de certificat du dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire a été présentée ou le titulaire du certificat du dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire se soumet à une inspection visant à vérifier les informations contenues dans la demande ou dans le dossier permanent.***

***Si le titulaire du dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire refuse de se soumettre à une telle inspection, l'Agence peut suspendre ou résilier la demande de certificat du dossier permanent de la technologie de plateforme supplémentaire. [Am. 143]***

*Article 27*

Excipients

1. Le demandeur fournit des informations sur les excipients utilisés dans un médicament conformément aux exigences énoncées à l'annexe II.

Les excipients sont examinés par les autorités compétentes comme faisant partie du médicament.

2. Des colorants ne peuvent être utilisés dans les médicaments que s'ils figurent dans l'une des listes suivantes:

a) la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés figurant au tableau 1 de l'annexe II, partie B, du règlement (CE) nº 1333/2008 et qu'ils sont conformes aux critères de pureté et aux spécifications établis par le règlement (UE) nº 231/2012 de la Commission;

b) la liste établie par la Commission en application du paragraphe 3.

3. La Commission peut établir une liste des colorants dont l'utilisation est autorisée dans les médicaments autres que ceux figurant dans la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés.

La Commission adopte, le cas échéant sur la base d'un avis de l'Agence, une décision indiquant si le colorant doit être ajouté à la liste des colorants dont l'utilisation est autorisée dans les médicaments visée au premier alinéa.

Un colorant ne peut être ajouté à la liste des colorants autorisés dans les médicaments que s'il a été retiré de la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés.

Le cas échéant, la liste des colorants dont l'utilisation est autorisée dans les médicaments comprend des critères de pureté, des spécifications ou des restrictions applicables aux colorants figurant dans cette liste.

La liste des colorants dont l'utilisation est autorisée dans les médicaments est établie par voie d'actes d'exécution. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2.

4. Si un colorant utilisé dans un médicament est retiré de la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés sur la base de l'avis scientifique de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), l'Agence, à la demande de la Commission ou de sa propre initiative, émet dans les meilleurs délais un avis scientifique concernant l'utilisation du colorant concerné dans les médicaments, en tenant compte~~, le cas échéant,~~ de l'avis de l'EFSA. L'avis de l'Agence est adopté par le comité des médicaments à usage humain. ***[Am. 144]***

L'Agence transmet, dans les meilleurs délais, à la Commission son avis scientifique sur l'utilisation du colorant dans les médicaments, accompagné d'un rapport d'évaluation.

Sur la base de l'avis de l'Agence, la Commission décide, dans les meilleurs délais, si le colorant concerné peut être utilisé dans les médicaments et, le cas échéant, l'inclut dans la liste des colorants dont l'utilisation est autorisée dans les médicaments visée au paragraphe 3.

5. Si un colorant a été retiré de la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés pour des raisons qui ne nécessitent pas d'avis de l'EFSA, la Commission décide de l'utilisation du colorant concerné dans les médicaments et, le cas échéant, l'inclut dans la liste des colorants dont l'utilisation est autorisée dans les médicaments visée au paragraphe 3. La Commission ~~peut,~~***demande*** dans ce cas~~, demander~~ l'avis de l'Agence. ***[Am. 145]***

6. Un colorant qui a été retiré de la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés peut encore être utilisé comme colorant dans les médicaments jusqu'à ce que la Commission prenne la décision d'inclure ou non le colorant dans la liste des colorants dont l'utilisation est autorisée dans les médicaments, conformément au paragraphe 3.

7. Les paragraphes 2 à 6 s'appliquent également aux colorants utilisés dans les médicaments vétérinaires tels que définis à l'article 4, point 1, du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil ([47]).

Section 5

Exigences adaptées applicables aux dossiers

*Article 28*

Cadres adaptés en raison des caractéristiques ou des méthodes inhérentes au médicament

1. Les médicaments énumérés à l'annexe VII sont soumis à des exigences scientifiques ou réglementaires spécifiques en raison des caractéristiques ou des méthodes inhérentes au médicament, dans les cas suivants:

a) il n'est pas possible d'évaluer correctement le médicament ou la catégorie de médicaments en appliquant les exigences applicables en raison de difficultés scientifiques ou réglementaires découlant de caractéristiques ou de méthodes inhérentes au médicament; et

b) les caractéristiques ou les méthodes ont une incidence positive sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament ou de la catégorie de médicaments ou apportent une contribution majeure à l'accès des patients ou aux soins qui leur sont prodigués.

2. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 afin de modifier l'annexe VII de manière à tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

3. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 afin de compléter la présente directive en établissant:

a) les modalités de l'autorisation de mise sur le marché et de la surveillance des médicaments visés au paragraphe 1;

b) la documentation technique à fournir par les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché des médicaments visés au paragraphe 1.

([47]) Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (JO L 4 du 7.1.2019, p. 43).

4. Les modalités visées au paragraphe 3, point a), sont proportionnées aux risques et aux incidences encourus. Il peut s'agir d'exigences adaptées, renforcées, retirées ou reportées. Toute dérogation ou tout report se limite à ce qui est strictement nécessaire, proportionné et dûment justifié par les caractéristiques ou méthodes inhérentes au médicament, et fait l'objet d'un réexamen et d'une évaluation réguliers. À l'exception des modalités visées au paragraphe 3, point a), toutes les autres règles énoncées dans la présente directive s'appliquent.

5. Jusqu'à l'adoption de modalités pour les médicaments spécifiques énumérés à l'annexe VII en application du paragraphe 3, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ce médicament peut être présentée conformément à l'article 6, paragraphe 2.

6. Lorsqu'elle adopte les actes délégués visés au présent article, la Commission tient compte de toute information disponible résultant d'un bac à sable réglementaire établi conformément à l'article 115 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

***6 bis. La Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'application des cadres adaptés. Le premier rapport est fourni cinq ans à compter du [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive] et ensuite tous les cinq ans. [Am. 146]***

Chapitre III

Procédures d'autorisation nationale de mise sur le marché

Section 1

Dispositions générales

*Article 29*

Examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché

1. Pour examiner une demande présentée conformément aux articles 6 et 9 à 14, l'autorité compétente d'un État membre:

a) vérifie si les renseignements et documents fournis à l'appui de la demande sont conformes aux articles 6 et 9 à 14 (ci-après «validation») et examine si les conditions d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché énoncées aux articles 43 à 45 sont remplies;

b) peut soumettre le médicament, ses matières de départ ou composants et, si nécessaire, ses produits intermédiaires ou autres composants, au contrôle d'un laboratoire officiel de contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre afin de s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant de médicaments et décrites dans le dossier, conformément à l'annexe I, sont satisfaisantes;

c) peut, le cas échéant, exiger du demandeur qu'il complète le dossier en ce qui concerne les éléments visés aux articles 6 et 9 à 14;

d) peut examiner les données probantes supplémentaires disponibles, indépendamment des données fournies par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché, et prendre une décision en conséquence.

2. Lorsque l'autorité compétente de l'État membre se prévaut de la faculté visée au premier alinéa, point c), les délais prévus à l'article 30 sont suspendus jusqu'à ce que les informations complémentaires requises aient été fournies ou pendant le temps accordé au demandeur pour fournir des explications orales ou écrites.

3. Lorsque l'autorité compétente de l'État membre estime que la demande d'autorisation de mise sur le marché est incomplète ou qu'elle présente de graves lacunes susceptibles d'empêcher l'évaluation du médicament, elle en informe le demandeur et fixe un délai pour la présentation des informations et de la documentation manquantes. Si le demandeur ne fournit pas les informations et la documentation manquantes dans le délai imparti, la demande est considérée comme ayant été retirée ***par défaut***. ***[Am. 147]***

4. Si, lors de l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre estime que les données fournies ne sont pas d'une qualité ou d'une maturité suffisantes pour que l'examen de la demande soit mené à bien, l'examen peut être interrompu dans les 90 jours suivant la validation de la demande.

L'autorité compétente de l'État membre résume les lacunes par écrit. Sur cette base, l'autorité compétente de l'État membre informe le demandeur en conséquence et fixe un délai ***raisonnable*** pour remédier aux lacunes. La demande est suspendue jusqu'à ce que le demandeur ait remédié aux lacunes constatées. Si le demandeur ne remédie pas à ces lacunes dans le délai fixé par l'autorité compétente de l'État membre, la demande est considérée comme retirée ***par défaut***. ***[Am. 148]***

***4 bis. Lorsqu'elle publie les informations relatives à l'ERE et le plan de gestion des antimicrobiens et d'accès aux antimicrobiens visé à l'article 17, l'autorité compétente supprime toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale. [Am. 149]***

*Article 30*

Durée de l'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la durée de la procédure d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament n'excède pas un délai maximal de 180 jours après la présentation d'une demande valable, calculé à compter de la date de validité d'une autorisation de mise sur le marché.

*Article 31*

Types de procédures d'autorisation nationale de mise sur le marché

Les autorisations nationales de mise sur le marché peuvent être octroyées conformément aux procédures prévues à l'article 32 («procédure d'autorisation de mise sur le marché purement nationale»), aux articles 33 et 34 («procédure décentralisée d'autorisation nationale de mise sur le marché») ou aux articles 35 et 36 («procédure de reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché»).

Section 2

Autorisations de mise sur le marché valables dans un seul État membre

*Article 32*

Procédure d'autorisation de mise sur le marché purement nationale

1. Une demande d'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 6, paragraphe 2, au titre d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché purement nationale est présentée à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel il est fait usage de l'autorisation de mise sur le marché.

2. L'autorité compétente de l'État membre concerné examine la demande conformément aux articles 29 et 30 et octroie une autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 43 à 45 et aux dispositions nationales applicables.

3. Une autorisation de mise sur le marché octroyée au titre d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché purement nationale est valable uniquement dans l'État membre de l'autorité compétente qui l'a octroyée.

Section 3

Autorisations de mise sur le marché valables dans plusieurs États membres

*Article 33*

Champ d'application de la procédure décentralisée d'autorisation nationale de mise sur le marché

1. Une demande d'autorisation de mise sur le marché en application de la procédure décentralisée d'autorisation nationale de mise sur le marché d'un même médicament dans plusieurs États membres est présentée aux autorités compétentes des États membres dans lesquels il est fait usage de l'autorisation de mise sur le marché.

2. Les autorités compétentes de l'État membre concerné examinent les demandes conformément aux articles 29, 30 et 34 et octroient une autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 43 à 45.

3. Lorsque l'autorité compétente d'un État membre constate qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un même médicament est déjà examinée par l'autorité compétente dans un autre État membre, les autorités compétentes des États membres concernés refusent d'examiner la demande et informent le demandeur que les dispositions visées aux articles 35 et 36 s'appliquent.

4. Lorsque les autorités compétentes des États membres sont informées qu'un autre État membre a autorisé un médicament qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre concerné, elles rejettent la demande si celle-ci n'a pas été présentée conformément aux dispositions visées aux articles 35 et 36.

5. Les autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure décentralisée d'autorisation nationale de mise sur le marché sont valables uniquement dans les États membres de l'autorité compétente qui l'a octroyée.

*Article 34*

Procédure décentralisée d'autorisation nationale de mise sur le marché

1. En vue d'obtenir une autorisation nationale de mise sur le marché d'un même médicament dans plusieurs États membres en application de la procédure décentralisée d'autorisation nationale de mise sur le marché, le demandeur soumet une demande d'autorisation de mise sur le marché fondée sur un dossier identique à l'autorité compétente de l'État membre choisi par le demandeur, pour établir un rapport d'évaluation du médicament conformément à l'article 43, paragraphe 5, et pour agir conformément à la présente section (ci-après l'«État membre de référence pour la procédure décentralisée»), ainsi qu'aux autorités compétentes des autres États membres concernés.

2. La demande d'autorisation de mise sur le marché contient:

a) les renseignements et documents visés aux articles 6, 9 à 14 et 62;

b) une liste des États membres concernés par la demande.

3. ~~Le demandeur~~***L'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée*** informe ~~toutes~~***le groupe de coordination de la procédure décentralisée et de la procédure de reconnaissance mutuelle d'une demande, qui en informe ensuite*** les autorités compétentes de l'ensemble des États membres ~~de sa demande au moment du dépôt~~. L'autorité compétente d'un État membre peut demander, pour des raisons de santé publique justifiées, de se joindre à la procédure et informe le demandeur et l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée de sa demande dans un délai de 30 jours à compter de la date de dépôt de la demande. Le demandeur transmet, dans les meilleurs délais, la demande aux autorités compétentes des États membres qui se joignent à la procédure. ***[Am. 150]***

4. Si, lors de l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée estime que les données fournies ne sont pas d'une qualité ou d'une maturité suffisante pour que l'examen de la demande soit mené à bien, l'examen peut être clôturé dans les 90 jours suivant la validation de la demande.

L'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée résume les lacunes par écrit. Sur cette base, l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée informe en conséquence le demandeur et les autorités compétentes des États membres concernés et fixe un délai pour remédier aux lacunes. La demande est suspendue jusqu'à ce que le demandeur ait remédié aux lacunes constatées. Si le demandeur ne remédie pas à ces lacunes dans le délai fixé par l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée, la demande est considérée comme retirée ***par défaut***. ***[Am. 151]***

L'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée informe en conséquence les autorités compétentes des États membres concernés et le demandeur.

5. Dans les 120 jours suivant la validation de la demande, l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée établit un rapport d'évaluation, un résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice et les transmet aux États membres concernés et au demandeur.

6. Dans les 60 jours suivant la réception du rapport d'évaluation, les autorités compétentes des États membres concernés approuvent le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice et en informent l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée. L'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée constate l'accord général, clôt la procédure et en informe le demandeur.

7. Dans un délai de 30 jours à compter de la constatation de l'accord, les autorités compétentes de l'ensemble des États membres concernés dans lesquels une demande a été présentée conformément au paragraphe 1 adoptent une décision en vertu des articles 43 à 45 et en conformité avec le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice tels qu'approuvés.

Section 4

Reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché

*Article 35*

Champ d'application de la procédure de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché

Une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre de la procédure de reconnaissance mutuelle d'une autorisation nationale de mise sur le marché, octroyée en vertu des articles 43 à 45 et conformément à l'article 32, est présentée aux autorités compétentes des autres États membres conformément à la procédure prévue à l'article 36.

*Article 36*

Procédure de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché

1. Une demande de reconnaissance mutuelle d'une autorisation de mise sur le marché, octroyée en vertu des articles 43 à 45 et conformément à l'article 32, dans plusieurs États membres pour un même médicament est présentée à l'autorité compétente de l'État membre qui a délivré l'autorisation de mise sur le marché (ci-après l'«État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle») et aux autorités compétentes des États membres concernés pour lesquels le demandeur cherche à obtenir une autorisation nationale de mise sur le marché.

2. La demande contient une liste des États membres concernés par la demande.

3. L'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle rejette une demande de reconnaissance mutuelle de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans un délai d'un an à compter de l'octroi de cette autorisation de mise sur le marché, sauf si l'autorité compétente de l'État membre informe l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle de l'intérêt qu'elle porte à ce médicament.

4. ~~Le demandeur~~***L'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée*** informe ***le groupe de coordination de la procédure décentralisée et de la procédure de reconnaissance mutuelle d'une demande, qui en informe ensuite*** les autorités compétentes de l'ensemble des États membres ~~de sa demande au moment du dépôt~~. L'autorité compétente d'un État membre peut demander, pour des raisons de santé publique justifiées, à se joindre à la procédure et informe le demandeur et l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle de sa demande dans un délai de 30 jours à compter de la date de dépôt de la demande. Le demandeur transmet, dans les meilleurs délais, la demande aux autorités compétentes des États membres qui se joignent à la procédure. ***[Am. 152]***

5. Si les autorités compétentes des États membres concernés l'exigent, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché demande à l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle d'actualiser le rapport d'évaluation établi sur le médicament concerné par la demande. Dans ce cas, l'État membre de référence actualise le rapport d'évaluation dans les 90 jours suivant la validation de la demande. Si les autorités compétentes des États membres concernés n'exigent pas l'actualisation du rapport d'évaluation, l'État membre de référence fournit le rapport d'évaluation dans un délai de 30 jours.

6. Dans les 60 jours suivant la réception du rapport d'évaluation, les autorités compétentes des États membres concernés approuvent le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice et en informent l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle.

7. L'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle constate l'accord général, clôt la procédure et en informe le demandeur. Le rapport d'évaluation ainsi que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice approuvés par l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle sont transmis aux États membres concernés et au demandeur.

8. Dans un délai de 30 jours à compter de la constatation de l'accord, les autorités compétentes de l'ensemble des États membres concernés dans lesquels une demande a été présentée conformément au paragraphe 1 adoptent une décision en vertu des articles 43 à 45 et en conformité avec le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice tels qu'approuvés.

Section 5

Coordination des procédures d'autorisation nationale de mise sur le marché

*Article 37*

Groupe de coordination de la procédure décentralisée et de la procédure de reconnaissance mutuelle

1. Un groupe de coordination de la procédure décentralisée et de la procédure de reconnaissance mutuelle (ci-après le «groupe de coordination») est institué aux fins suivantes:

a) examiner toute question relative à une autorisation nationale de mise sur le marché d'un médicament dans deux États membres ou plus, conformément aux procédures prévues aux sections 3, 4 et 5 du présent chapitre et à l'article 95;

b) examiner toute question relative à la pharmacovigilance pour les médicaments couverts par des autorisations nationales de mise sur le marché, conformément aux articles 108, 110, 112, 116 et 121;

c) examiner toute question relative aux modifications des autorisations nationales de mise sur le marché, conformément à l'article 93, paragraphe 1.

Pour s'acquitter des tâches en matière de pharmacovigilance visées au premier alinéa, point b), dont l'approbation des systèmes de gestion des risques et la surveillance de leur efficacité, le groupe de coordination s'appuie sur l'évaluation scientifique et les recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance visé à l'article 149 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

2. Le groupe de coordination comprend~~, pour~~ ***un représentant de*** chaque État membre~~,~~ ***et*** un représentant ~~nommé~~***des organisations de patients, nommés*** pour une période de trois ans renouvelable. ~~Les États membres~~***Des suppléants*** peuvent ~~nommer un suppléant~~***être nommés*** pour une période de trois ans renouvelable. Les membres du groupe de coordination peuvent se faire assister par des experts. ***[Am. 153]***

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

L'article 147 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] s'applique au groupe de coordination en ce qui concerne la transparence et l'indépendance de ses membres.

3. L'Agence assure le secrétariat de ce groupe de coordination. Le groupe de coordination établit son règlement intérieur, qui entre en vigueur après avis favorable de la Commission. Ce règlement intérieur est rendu public.

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

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

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

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

*Article 38*

Positions divergentes des États membres dans la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle

1. Si, à l'issue du délai prévu à l'article 34, paragraphe 6, ou à l'article 36, paragraphe 6, il existe un désaccord entre les États membres sur la question de savoir si l'autorisation de mise sur le marché peut être octroyée, en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, l'État membre en désaccord concerné fournit à l'État membre de référence, aux autres États membres concernés et au demandeur une explication détaillée des éléments de désaccord et les raisons de sa position. Les éléments de désaccord sont communiqués dans les meilleurs délais au groupe de coordination.

2. La Commission adopte des lignes directrices qui définissent le risque potentiel grave pour la santé publique.

3. Au sein du groupe de coordination, tous les États membres en désaccord concernés déploient tous leurs efforts pour parvenir à un accord sur les mesures à prendre. Ils offrent au demandeur la possibilité de faire connaître son point de vue oralement ou par écrit. Si, dans un délai de 60 jours à compter de la communication des éléments de désaccord, les États membres parviennent à un accord par consensus, l'État membre de référence constate l'accord, clôt la procédure et en informe le demandeur. La procédure prévue à l'article 34, paragraphe 7, ou à l'article 36, paragraphe 8, s'applique.

4. Si, à l'issue du délai de 60 jours prévu au paragraphe 3, aucun accord par consensus n'a pu être conclu, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 41 et 42.

5. Dans le cas visé au paragraphe 4, les États membres qui ont approuvé le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice de l'État membre de référence peuvent, à la requête du demandeur, autoriser la mise sur le marché du médicament sans attendre l'issue de la procédure prévue à l'article 41. Dans ce cas, l'autorisation nationale de mise sur le marché est octroyée sans préjudice de l'issue de cette procédure.

*Article 39*

Procédure de saisine des décisions divergentes des États membres

Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation nationale de mise sur le marché, introduites conformément aux articles 6 et 9 à 14, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant l'autorisation nationale de mise sur le marché, sa modification, sa suspension, son retrait ou le résumé des caractéristiques du produit, l'autorité compétente de l'État membre, la Commission ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité des médicaments à usage humain pour application de la procédure prévue aux articles 41 et 42.

*Article 40*

Harmonisation du résumé des caractéristiques du produit

1. Afin de promouvoir l'harmonisation des autorisations nationales de mise sur le marché de médicaments dans l'ensemble de l'Union, les autorités compétentes des États membres transmettent chaque année au groupe de coordination visé à l'article 37 une liste des médicaments pour lesquels un résumé harmonisé des caractéristiques du produit doit être élaboré.

2. Le groupe de coordination établit une liste des médicaments pour lesquels un résumé harmonisé des caractéristiques du produit doit être élaboré, en tenant compte des propositions des autorités compétentes de tous les États membres, et la transmet à la Commission.

3. La Commission ou l'autorité compétente d'un État membre, en accord avec l'Agence et en tenant compte des opinions des parties intéressées, peut saisir le comité des médicaments à usage humain de la question de l'harmonisation du résumé des caractéristiques de ces médicaments pour application de la procédure prévue aux articles 41 et 42.

*Article 41*

Évaluation scientifique par le comité des médicaments à usage humain dans le cadre d'une procédure de saisine

1. Lorsqu'il est fait référence à la procédure prévue au présent article, le comité des médicaments à usage humain visé à l'article 148 du [règlement (CE) nº 726/2004] délibère et émet un avis motivé sur la question soulevée dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle la question lui a été soumise.

Toutefois, dans les cas soumis au comité des médicaments à usage humain conformément aux articles 39, 40 et 95, ce délai peut être prolongé par le comité des médicaments à usage humain pour une durée supplémentaire pouvant aller jusqu'à 90 jours.

Sur proposition de son président, le comité des médicaments à usage humain peut décider d'un délai plus court.

2. Afin d'examiner la question, le comité des médicaments à usage humain désigne l'un de ses membres comme rapporteur. Le comité peut également désigner des experts indépendants pour le conseiller sur des sujets spécifiques. Lorsqu'il désigne ces experts, le comité des médicaments à usage humain définit leurs tâches et fixe une date limite pour la réalisation de celles-ci.

3. Avant d'émettre son avis, le comité des médicaments à usage humain offre au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché la possibilité de fournir des explications écrites ou orales, dans un délai qu'il précise.

L'avis du comité des médicaments à usage humain est accompagné d'un résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice.

En cas de besoin, le comité des médicaments à usage humain peut inviter toute autre personne à lui fournir des renseignements sur la question qui lui est soumise ou envisager une audition publique.

En consultation avec les parties concernées, l'Agence établit les règles de procédure relatives à l'organisation et à la conduite des auditions publiques, conformément à l'article 163 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

Le comité des médicaments à usage humain peut suspendre les délais visés au paragraphe 1 pour permettre au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de préparer ses explications.

4. L'Agence informe dans les meilleurs délais le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lorsque, de l'avis du comité des médicaments à usage humain:

a) la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation de mise sur le marché;

b) le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 62 doit être modifié;

c) l'autorisation de mise sur le marché doit être soumise à certaines conditions jugées essentielles pour une utilisation sûre et efficace du médicament, y compris la pharmacovigilance;

d) une autorisation de mise sur le marché doit être suspendue, modifiée ou retirée;

e) le médicament satisfait aux conditions énoncées à l'article 83 concernant les médicaments répondant à un besoin médical non satisfait.

Dans les 12 jours suivant la réception de l'avis, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut notifier par écrit à l'Agence son intention de demander un réexamen de l'avis. Dans ce cas, il transmet les motifs détaillés de la demande à l'Agence dans un délai de 60 jours à compter de la réception de l'avis.

Dans les 60 jours suivant la réception des motifs de la demande, le comité des médicaments à usage humain réexamine son avis conformément à l'article 12, paragraphe 2, troisième alinéa, du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]. Les raisons qui motivent les conclusions tirées à l'issue de ce réexamen sont annexées au rapport d'évaluation visé à l'article 12, paragraphe 2, troisième alinéa, du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

5. Dans les 12 jours suivant son adoption, l'Agence transmet l'avis final du comité des médicaments à usage humain aux autorités compétentes des États membres, à la Commission et au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en même temps qu'un rapport décrivant l'évaluation du médicament et les raisons qui motivent ses conclusions.

En cas d'avis favorable à l'autorisation ou au maintien de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné, les documents suivants sont annexés à l'avis final:

a) un résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 62;

b) le détail de toutes conditions auxquelles l'autorisation de mise sur le marché est soumise au sens du paragraphe 4, premier alinéa, point c);

c) le détail de toutes conditions ou restrictions recommandées à l'égard de l'utilisation sûre et efficace du médicament;

d) l'étiquetage et la notice.

*Article 42*

Décision de la Commission

1. Dans les 12 jours suivant la réception de l'avis du comité des médicaments à usage humain, la Commission soumet au comité permanent des médicaments à usage humain visé à l'article 214, paragraphe 1, un projet de décision concernant la demande, sur la base des exigences énoncées dans la présente directive.

Dans des cas dûment justifiés, la Commission peut renvoyer l'avis à l'Agence pour examen complémentaire.

Lorsqu'un projet de décision envisage l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, il inclut les documents visés à l'article 41, paragraphe 5, deuxième alinéa, ou y fait référence.

Dans les cas où un projet de décision diffère de l'avis de l'Agence, la Commission fournit une explication détaillée des raisons des différences.

La Commission transmet le projet de décision aux autorités compétentes des États membres et au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ***et met la décision et sa justification à la disposition du public. [Am. 154]***

2. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, une décision définitive dans les 12 jours qui suivent la réception de l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain.

Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphes 2 et 3.

3. Lorsqu'un État membre soulève de nouvelles questions importantes d'ordre scientifique ou technique qui n'ont pas été traitées dans l'avis rendu par l'Agence, la Commission peut renvoyer la demande devant l'Agence pour examen complémentaire. Dans ce cas, les procédures visées aux paragraphes 1 et 2 recommencent dès réception de la réponse de l'Agence.

4. La décision visée au paragraphe 2 est adressée à tous les États membres et communiquée pour information au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les États membres concernés et l'État membre de référence adoptent une décision d'octroi ou de retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou apportent toute modification aux termes de cette autorisation qui peut être nécessaire pour la mettre en conformité avec la décision visée au paragraphe 2 dans les 30 jours suivant sa notification. Dans la décision d'octroi, de suspension, de retrait ou de modification de l'autorisation de mise sur le marché, les États membres tiennent compte de la décision adoptée en application du paragraphe 2. Ils informent l'Agence en conséquence.

5. Si l'objet de la procédure engagée en vertu de l'article 95 comprend des médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché délivrée en application de l'article 95, paragraphe 2, troisième alinéa, la Commission adopte si nécessaire des décisions modifiant, suspendant ou retirant les autorisations de mise sur le marché concernées, ou refusant leur renouvellement, conformément au présent article.

Section 6

Résultats de l'examen d'une demande d'autorisation nationale de mise sur le marché

*Article 43*

Octroi de l'autorisation nationale de mise sur le marché

1. Lorsqu'une autorité compétente de l'État membre octroie une autorisation nationale de mise sur le marché, elle informe le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché du résumé des caractéristiques du produit, de la notice, de l'étiquetage ainsi que de toute condition fixée conformément aux articles 44 et 45 et des délais définis pour la réalisation de ces conditions.

2. Les autorités compétentes des États membres prennent toutes les mesures nécessaires pour s'assurer que les informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit sont conformes à celles acceptées lors de l'octroi de l'autorisation nationale de mise sur le marché ou ultérieurement.

3. Les autorités compétentes des États membres rendent publics, dans les meilleurs délais, l'autorisation nationale de mise sur le marché, le résumé des caractéristiques du produit, la notice***, le plan de gestion des antimicrobiens et d'accès aux antimicrobiens et les exigences particulières en matière d'information visés à l'article 17, paragraphe 1, points a) et b),*** ainsi que les conditions fixées conformément aux articles 44 et 45 et les obligations imposées ultérieurement conformément à l'article 87, ainsi que les délais définis pour remplir les conditions et obligations applicables à chaque médicament qu'elles ont autorisé. ***[Am. 155]***

4. L'autorité compétente de l'État membre peut examiner les données probantes supplémentaires disponibles, indépendamment des données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, et prendre une décision en conséquence. Sur cette base, le résumé des caractéristiques du produit est actualisé si les données probantes supplémentaires ont une incidence sur le rapport bénéfice-risque d'un médicament. ***L'autorité compétente informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de cette décision, y compris des motifs de la décision, sans retard inutile. [Am. 156]***

5. Les autorités compétentes des États membres rédigent un rapport d'évaluation et émettent des commentaires sur le dossier concernant les résultats des tests pharmaceutiques et non cliniques, les études cliniques, le système de gestion des risques, l'évaluation des risques pour l'environnement et le système de pharmacovigilance mis en place pour le médicament concerné.

6. Les autorités compétentes des États membres mettent, dans les meilleurs délais, à la disposition du public le rapport d'évaluation, ainsi que les raisons justifiant leur avis, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale. Les motifs sont indiqués séparément pour chaque indication thérapeutique faisant l'objet d'une demande.

7. Le rapport public d'évaluation visé au paragraphe 5 contient un résumé qui est compréhensible par le public. Le résumé contient notamment une section relative aux conditions d'utilisation du médicament.

*Article 44*

Autorisation nationale de mise sur le marché soumise à certaines conditions

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

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

b) la réalisation d'études de sécurité postautorisation;

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

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

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

f) la réalisation d'études d'efficacité postautorisation lorsque certains aspects de l'efficacité du médicament soulèvent des questions qui ne peuvent recevoir de réponse qu'après la mise sur le marché du médicament;

g) dans le cas de médicaments pour lesquels***, pour des raisons dûment justifiées indiquées dans le rapport d'évaluation,*** il existe une incertitude importante quant à la relation entre le critère d'évaluation de substitution et le résultat sanitaire escompté, le cas échéant et si cela est pertinent pour le rapport bénéfice-risque, une ***attention particulière étant portée aux nouvelles substances actives et aux nouvelles indications thérapeutiques, une*** obligation de justification du bénéfice clinique après l'octroi de l'autorisation; ***[Am. 157]***

h) la réalisation d'études d'évaluation des risques pour l'environnement ainsi que la collecte de données de surveillance ou d'informations sur l'utilisation après l'octroi de l'autorisation, lorsque des craintes réelles ou potentielles quant aux risques pour l'environnement ou la santé publique, y compris la résistance aux antimicrobiens, doivent être examinées de manière plus approfondie après la mise sur le marché du médicament;

i) la réalisation d'études postautorisation afin d'améliorer l'utilisation sûre et efficace du médicament;

j) le cas échéant, la réalisation d'études de validation spécifiques au médicament afin de remplacer les méthodes de contrôle fondées sur des animaux par des méthodes de contrôle non fondées sur des animaux.

L'obligation de réaliser des études d'efficacité post-autorisation visée au premier alinéa, point f), est fondée sur les actes délégués adoptés en application de l'article 88.

2. L'autorisation de mise sur le marché précise, le cas échéant, dans quels délais les conditions visées au paragraphe 1, premier alinéa, doivent être remplies.

*Article 45*

Autorisation nationale de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles

1. Dans des circonstances exceptionnelles, lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament au titre de l'article 6 ou d'une demande de nouvelle indication thérapeutique à une autorisation de mise sur le marché existante au titre de l'article 92, le demandeur n'est pas en mesure de fournir de données exhaustives sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans les conditions normales d'utilisation, l'autorité compétente de l'État membre peut, par dérogation à l'article 6, octroyer une autorisation au titre de l'article 43, sous réserve de conditions spécifiques, lorsque les exigences suivantes sont remplies:

a) le demandeur a démontré, dans le dossier de demande, qu'il existe des raisons objectives et vérifiables l'empêchant de présenter des données exhaustives sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'utilisation, pour l'un des motifs énoncés à l'annexe II;

b) à l'exception des données visées au point a), le dossier de demande est complet et satisfait à toutes les exigences de la présente directive;

c) des conditions spécifiques sont incluses dans la décision des autorités compétentes des États membres, notamment afin de garantir la sécurité du médicament ainsi que de veiller à ce que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché notifie aux autorités compétentes des États membres tout incident lié à son utilisation et prenne les mesures nécessaires le cas échéant.

2. Le maintien de la nouvelle indication thérapeutique autorisée et la validité de l'autorisation nationale de mise sur le marché sont liés à la réévaluation des conditions visées au paragraphe 1 après deux ans à compter de la date à laquelle la nouvelle indication thérapeutique a été autorisée ou l'autorisation de mise sur le marché octroyée et, par la suite, à une fréquence fondée sur le risque à déterminer par les autorités compétentes de l'État membre et indiquée dans l'autorisation de mise sur le marché.

Cette réévaluation est effectuée sur la base d'une demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de maintenir la nouvelle indication thérapeutique autorisée ou de renouveler l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles.

*Article 46*

Validité et renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché

1. Sans préjudice du paragraphe 4, l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est valable pour une durée illimitée.

Par dérogation au premier alinéa, une autorisation nationale de mise sur le marché conformément à l'article 45, paragraphe 1, est valable pour cinq ans et peut être renouvelée conformément au paragraphe 2.

Par dérogation au premier alinéa, une autorité compétente de l'État membre peut décider, lors de l'octroi de l'autorisation nationale de mise sur le marché, pour des raisons objectives et dûment justifiées liées à la sécurité du médicament, de limiter à cinq ans la validité de l'autorisation nationale de mise sur le marché.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut soumettre une demande de renouvellement de l'autorisation nationale de mise sur le marché au titre du paragraphe 1, deuxième ou troisième alinéa. Cette demande est présentée au moins neuf mois avant la fin de la validité de l'autorisation nationale de mise sur le marché.

3. Une fois que la demande de renouvellement a été présentée dans le délai prévu au paragraphe 2, l'autorisation nationale de mise sur le marché reste valable jusqu'à ce que l'autorité compétente de l'État membre adopte une décision.

4. L'autorité compétente de l'État membre peut renouveler l'autorisation nationale de mise sur le marché sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque. Une fois renouvelée, l'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée.

*Article 47*

Refus d'octroi d'une autorisation nationale de mise sur le marché

1. L'octroi d'une autorisation nationale de mise sur le marché est refusé si, après vérification des renseignements et documents visés à l'article 6 et sous réserve des exigences spécifiques prévues aux articles 9 à 14, il est considéré:

a) que le rapport bénéfice-risque n'est pas favorable;

b) que le demandeur n'a pas démontré de façon adéquate et suffisante la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament;

c) que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée;

d) que l'évaluation des risques pour l'environnement est incomplète ou insuffisamment étayée***, et que les raisons invoquées concernant le caractère incomplet de l'évaluation des risques pour l'environnement ne sont pas dûment justifiées et étayées*** par le demandeur ou ***que*** les risques mentionnés dans l'évaluation des risques pour l'environnement n'ont pas été suffisamment pris en compte par le demandeur ***ou par les mesures d'atténuation des risques prévues par le demandeur, conformément à l'article 22, paragraphe 3***; ***[Am. 158]***

***d bis) pour les médicaments pour lesquels le médicament de référence a reçu sa première autorisation de mise sur le marché avant le 30 octobre 2005, l'autorisation nationale de mise sur le marché peut être refusée s'il est estimé que l'évaluation des risques pour l'environnement est incomplète ou insuffisamment étayée et que ces médicaments peuvent être jugés potentiellement nocifs pour l'environnement. [Am. 159]***

e) que l'étiquetage et la notice proposés par le demandeur ne sont pas conformes au chapitre VI.

2. L'octroi d'une autorisation nationale de mise sur le marché est également refusé si les renseignements ou documents présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes à l'article 6, paragraphes 1 à 6, et aux articles 9 à 14.

3. Le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est responsable de l'exactitude des renseignements et documents fournis.

Section 7

Exigences spécifiques applicables aux médicaments à usage pédiatrique

*Article 48*

Conformité avec le plan d'investigation pédiatrique

1. L'autorité compétente de l'État membre pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification d'une autorisation de mise sur le marché est présentée en vertu des dispositions du présent chapitre ou du chapitre VIII vérifie si elle est conforme aux exigences prévues à l'article 6, paragraphe 5.

2. Lorsque la demande est présentée conformément à la procédure prévue au présent chapitre, sections 3 et 4, la vérification de la conformité, y compris, au besoin, la demande d'avis à l'Agence conformément au paragraphe 3, point b), est effectuée par l'État membre de référence.

3. Le comité des médicaments à usage humain visé à l'article 148 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] peut, dans les cas suivants, être invité à donner son avis sur la conformité des études menées par le demandeur avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé, tel que défini à l'article 74 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]:

a) par le demandeur, avant l'introduction d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification d'une autorisation de mise sur le marché;

b) par l'autorité compétente de l'État membre, lors de la validation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification d'une autorisation de mise sur le marché qui ne comporte pas déjà un tel avis.

4. Dans le cas visé au paragraphe 3, point a), le demandeur ne présente pas sa demande avant que le comité des médicaments à usage humain n'ait adopté son avis, dont une copie est jointe à la demande.

5. Les États membres tiennent dûment compte d'un avis élaboré conformément au paragraphe 3.

6. Si, lors de l'évaluation scientifique d'une demande valable d'autorisation de mise sur le marché ou de modification d'une autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre estime que les études ne sont pas conformes au plan d'investigation pédiatrique approuvé, le médicament ne peut prétendre aux récompenses et mesures d'incitation prévues à l'article 86.

*Article 49*

Données issues d'un plan d'investigation pédiatrique

1. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché ou une modification d'une autorisation de mise sur le marché est octroyée conformément aux dispositions du présent chapitre ou aux dispositions du chapitre VIII:

a) les résultats de toutes les études cliniques menées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé visé à l'article 6, paragraphe 5, point a), sont inclus dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, dans la notice; ou

b) toute dérogation convenue visée à l'article 6, paragraphe 5, points b) et c), est consignée dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, dans la notice du médicament concerné.

2. Si la demande est conforme à toutes les mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme, et si le résumé des caractéristiques du produit tient compte des résultats d'études effectuées selon le plan d'investigation pédiatrique approuvé, l'autorité compétente de l'État membre inclut dans l'autorisation de mise sur le marché une déclaration attestant la conformité de la demande avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme. ***L'autorité compétente met à la disposition du public les conclusions de l'évaluation concernant le respect du plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme. [Am. 160]***

3. Une demande portant sur de nouvelles indications thérapeutiques, y compris pédiatriques, de nouvelles formes pharmaceutiques, de nouveaux dosages et de nouvelles voies d'administration de médicaments autorisés conformément aux dispositions du présent chapitre ou aux dispositions du chapitre VIII et protégés soit par un certificat complémentaire de protection en vertu du [règlement (CE) nº 469/2009 — OP: merci de remplacer cette référence par une référence au nouvel instrument après adoption], soit par un brevet qui remplit les conditions pour l'octroi du certificat complémentaire de protection, peut être présentée en conformité avec la procédure prévue aux articles 41 et 42.

4. La procédure visée au paragraphe 3 est limitée à l'évaluation de la partie spécifique du résumé des caractéristiques du produit qui doit être modifiée.

Chapitre IV

Statut de prescription

*Article 50*

Statut de prescription des médicaments

1. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est octroyée, les autorités compétentes précisent, en appliquant les critères énoncés à l'article 51, le statut de prescription du médicament:

a) médicament soumis à prescription médicale; ou

b) médicament non soumis à prescription.

2. Les autorités compétentes peuvent fixer des sous-catégories pour les médicaments soumis à prescription médicale. Dans ce cas, elles précisent le statut de prescription:

a) médicaments soumis à prescription médicale à délivrance renouvelable ou non renouvelable;

b) médicaments soumis à prescription médicale spéciale;

c) médicaments sur prescription médicale dite «restreinte», réservés à certains milieux spécialisés.

*Article 51*

Médicaments soumis à prescription médicale

1. Un médicament est soumis à prescription médicale dans les cas suivants:

a) il est susceptible de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'utilisation, s'il est utilisé sans surveillance médicale;

b) il est souvent et dans une très large mesure utilisé dans des conditions anormales d'utilisation, au risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé;

c) il contient des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets indésirables;

d) il est, sauf exception, prescrit par un médecin pour être administré par voie parentérale;

e) il est un ***antibiotique ou tout autre*** antimicrobien ***pour lequel il existe un risque identifié de résistance aux antimicrobiens***; ou ***[Am. 161]***

f) il contient une substance active ~~persistante, bioaccumulable et toxique, ou très persistante et très bioaccumulable, ou persistante, mobile et toxique~~***, des adjuvants ou tout autre ingrédient ou composant qui sont des substances persistantes, bioaccumulables et toxiques***, ou très ~~persistante~~***persistantes*** et très ~~mobile, pour laquelle~~***bioaccumulables, ou persistantes, mobiles et toxiques, ou très persistantes et très mobiles, pour lesquelles*** une prescription médicale est requise en tant que mesure de réduction des risques pour l'environnement, à moins que l'utilisation du médicament et la sécurité du patient n'exigent qu'il en soit autrement. ***[Am. 162]***

***1 bis. La Commission adopte des actes d'exécution afin de soumettre d'autres produits antimicrobiens à prescription lorsque l'Agence a détecté un risque de résistance aux antimicrobiens. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2. [Am. 163]***

2. Les États membres peuvent fixer des conditions supplémentaires à la prescription d'antimicrobiens, restreindre la validité de la prescription médicale et limiter les quantités prescrites à la quantité nécessaire au traitement ou à la thérapie concernés ***en autorisant l'utilisation de blisters unitaires prédécoupés,*** ou soumettre certains médicaments antimicrobiens à une prescription médicale spéciale ou à une prescription restreinte. ***[Am. 164]***

***2 bis. La prescription de produits antibiotiques est soumise aux conditions suivantes:***

***a) être limitée à la quantité nécessaire au traitement ou à la thérapie en question;***

***b) n'être prescrite que pour une durée limitée à la période de risque lorsqu'elle est utilisée à titre prophylactique;***

***c) être accompagnée d'une justification, si un test de diagnostic n'a pas été effectué. [Am. 165]***

***2 ter. Les États membres prévoient, dans la mesure du possible, une prescription et une délivrance à l'unité pour le traitement ou la thérapie en question. [Am. 166]***

3. Lorsque les États membres prévoient la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale spéciale, ils tiennent compte des éléments suivants:

a) le médicament contient, à une dose non exonérée, une substance classée comme stupéfiant ou psychotrope au sens des conventions internationales;

b) le médicament est susceptible, en cas d'usage anormal, de faire l'objet de risques importants d'abus médicamenteux, d'entraîner une pharmacodépendance ou d'être détourné de son usage à des fins illégales; ou

c) le médicament contient une substance qui, du fait de sa nouveauté ou de ses propriétés, pourrait être considérée comme appartenant au groupe visé au point a), par mesure de précaution.

4. Lorsque les États membres prévoient la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale restreinte, ils tiennent compte des éléments suivants:

a) le médicament, du fait de ses caractéristiques pharmacologiques ou de sa nouveauté, ou pour des raisons de santé publique, est réservé à des traitements qui ne peuvent être suivis qu'en milieu hospitalier;

b) le médicament est utilisé dans le traitement de maladies qui doivent être diagnostiquées en milieu hospitalier ou dans des établissements disposant de moyens de diagnostic adéquats, mais l'administration et le suivi peuvent se faire hors de l'hôpital;

c) le médicament est destiné à des patients ambulatoires mais son utilisation peut produire des effets indésirables très graves, ce qui requiert une prescription établie, au besoin, par un spécialiste et une surveillance particulière pendant le traitement.

***c bis) l'utilisation du médicament entraîne un risque de résistance antimicrobienne et il existe des mesures d'atténuation à cet égard. [Am. 167]***

5. Une autorité compétente peut déroger à l'application des paragraphes 1, 3 et 4 eu égard:

a) à la dose maximale unique ou à la dose maximale journalière, au dosage, à la forme pharmaceutique, à certains conditionnements; ou

~~b) à d'autres conditions d'utilisation qu'elle a précisées.~~ **[Am. 168]**

6. Si une autorité compétente ne classe pas un médicament dans l'une des sous-catégories visées à l'article 50, paragraphe 2, elle tient tout de même compte des critères fixés aux paragraphes 3 et 4 pour déterminer si un médicament doit être classé dans la catégorie des médicaments soumis à prescription médicale.

*Article 52*

Médicaments non soumis à prescription médicale

Les médicaments non soumis à prescription médicale sont ceux qui ne répondent pas aux critères fixés à l'article 51.

*Article 53*

Liste des médicaments soumis à prescription médicale

Les autorités compétentes établissent la liste des médicaments dont la délivrance est soumise sur leur territoire à l'obligation de prescription médicale, en précisant, si nécessaire, la catégorie de statut de prescription. Elles mettent à jour cette liste annuellement.

*Article 54*

Modification du statut de prescription

Lorsque des éléments nouveaux sont portés à la connaissance des autorités compétentes, celles-ci réexaminent et, le cas échéant, modifient le statut de prescription d'un médicament, en appliquant les critères énumérés à l'article 51.

*Article 55*

Protection des données probantes en vue de modifier le statut de prescription

Lorsqu'une modification du statut de prescription d'un médicament a été autorisée sur la base d'essais non cliniques ou d'études cliniques significatifs, l'autorité compétente ne tient pas compte des résultats de ces essais ou études lors de l'examen d'une demande émanant d'un autre demandeur ou titulaire d'autorisation de mise sur le marché en vue de modifier le statut de prescription de la même substance pendant une période d'un an après l'autorisation de la première modification.

Chapitre V

Obligations et responsabilité du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

*Article 56*

Obligations générales

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est responsable de la mise à disposition sur le marché du médicament couvert par l'autorisation de mise sur le marché qui lui a été octroyée. La désignation d'un représentant du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'exonère pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de sa responsabilité juridique.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament mis sur le marché dans un État membre notifie à l'autorité compétente de l'État membre concerné la date de mise sur le marché effective du médicament dans cet État membre, en tenant compte des différentes présentations autorisées.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament mis sur le marché dans un État membre assure, dans la limite de sa responsabilité, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les distributeurs en gros, les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné.

Il convient, en outre, que les modalités de mise en œuvre du premier alinéa soient justifiées par des raisons de protection de la santé publique et proportionnées par rapport à l'objectif de cette protection, dans le respect des règles du traité, et notamment de celles relatives à la libre circulation des marchandises et à la concurrence.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille, à tous les stades de la fabrication et de la distribution, à ce que les matières de départ et les composants des médicaments ainsi que les médicaments eux-mêmes soient conformes aux exigences de la présente directive et, le cas échéant, du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé] et des autres actes législatifs de l'Union, et il vérifie que ces exigences sont respectées.

5. Dans le cas d'une association intégrale d'un médicament avec un dispositif médical et d'une association d'un médicament avec un produit autre qu'un dispositif médical, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est responsable de l'ensemble du produit en ce qui concerne la conformité du médicament avec les exigences de la présente directive et du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé].

6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est établi dans l'Union.

7. Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché considère ou a des raisons de croire que le médicament qu'il a mis à disposition sur le marché n'est pas conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à la présente directive et au [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], il prend immédiatement les mesures correctives nécessaires pour que ce médicament soit mis en conformité, retiré ou rappelé, selon le cas. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en informe immédiatement les autorités compétentes et les distributeurs concernés.

8. Sur demande, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit aux autorités compétentes des échantillons gratuits en quantité suffisante pour permettre le contrôle des médicaments qu'il a mis sur le marché.

9. Sur demande, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique à l'autorité compétente toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament et toute information qu'il détient concernant le volume des prescriptions.

*Article 57*

Obligation de rendre compte du soutien financier public

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché déclare au public tout soutien financier direct reçu de toute autorité publique, ***de tout organisme financé par des fonds publics ou de tout fond ou organisation philanthropique ou à but non lucratif, quelle qu'en soit la situation géographique, et tout soutien financier indirect reçu de toute autorité publique*** ou de tout organisme financé par des fonds publics~~,~~ ***de l'Union ou des États membres*** en faveur d'activités ayant trait à la recherche et au développement de médicaments faisant l'objet d'une autorisation nationale ou centralisée de mise sur le marché, quelle que soit l'entité juridique qui a reçu ce soutien. ***[Am. 169]***

2. Dans les 30 jours suivant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

a) établit un rapport électronique mentionnant:

i) le montant du soutien financier reçu et sa date;

ii) l'~~autorité publique ou l'organisme financé par des fonds publics~~***entité*** qui a fourni le soutien financier visé au point i); ***[Am. 170]***

iii) l'entité juridique qui a reçu le soutien visé au point i).

***iii bis) le cas échéant, toute entité juridique indépendante auprès de laquelle il a obtenu une licence relative à un médicament ou a acquis le médicament au cours des phases de développement précédentes et l'indication du stade du processus de recherche et développement. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans toute la mesure du possible, donne dans le rapport des informations sur les financements reçus visés au paragraphe 1 qui concernent spécifiquement le médicament en question. [Am. 171]***

b) veille à ce que le rapport électronique soit exact et qu'il ait été contrôlé par un auditeur externe indépendant;

c) rend le rapport électronique accessible au public sur une page web prévue à cet effet;

d) communique le lien électronique vers cette page web à l'autorité compétente de l'État membre ou, le cas échéant, à l'Agence.

3. En ce qui concerne les médicaments autorisés en vertu de la présente directive, l'autorité compétente de l'État membre communique en temps utile le lien électronique à l'Agence.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché tient à jour le lien électronique et, le cas échéant, met à jour le rapport chaque année.

5. Les États membres prennent les mesures nécessaires pour que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché établi dans leur pays respecte les dispositions des paragraphes 1, 2 et 4.

6. La Commission ~~peut adopter~~***adopte*** des actes d'exécution pour définir les principes et le format des informations à communiquer en application du paragraphe 2***, au plus tard le... [12 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive]***. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2. ***[Am. 172]***

***6 bis. L'Agence met sur son site internet des liens vers les informations qui lui ont été communiquées en vertu des paragraphes 2 et 3, classées, le cas échéant, par médicament et par État membre. [Am. 173]***

*Article 58*

Traçabilité des substances utilisées dans la fabrication des médicaments

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché assure, si nécessaire, la traçabilité d'une substance active, d'une matière de départ, d'un excipient ou de toute autre substance destinée à être présente ou susceptible d'être présente dans un médicament, à toutes les étapes de la fabrication et de la distribution.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est en mesure d'identifier toute personne physique ou morale qui lui a fourni une substance active, une matière de départ, un excipient ou toute autre substance destinée à être présente ou susceptible d'être présente dans un médicament.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et ses fournisseurs d'une substance active, d'une matière de départ, d'un excipient ou de toute autre substance utilisée dans la fabrication d'un médicament disposent de systèmes et de procédures permettant de mettre à la disposition des autorités compétentes, sur demande, les informations visées au paragraphe 2.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et ses fournisseurs disposent de systèmes et de procédures permettant d'identifier les autres personnes physiques ou morales auxquelles les produits visés au paragraphe 2 ont été fournis. Sur demande, ces informations sont communiquées aux autorités compétentes.

***Article 58 bis***

***Obligation de soumettre une demande de fixation des prix et du niveau de remboursement dans l'ensemble des États membres***

***1. À la demande d'un État membre dans lequel l'autorisation de mise sur le marché est valable, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet, de bonne foi et dans les limites de ses responsabilités, une demande de fixation des prix et du niveau de remboursement du médicament et, le cas échéant, négocie. Si la demande d'autorisation de mise sur le marché est suivie d'une décision favorable conformément à la directive 89/105/CEE, l'obligation visée à l'article 56, paragraphe 3, de la présente directive d'assurer un approvisionnement approprié et continu de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné s'applique. La demande de fixation des prix et du niveau de remboursement du médicament en question est soumise au plus tard 12 mois à compter de la date à laquelle l'État membre a effectué sa demande, ou au plus tard 24 mois à compter de cette date dans le cas des entités suivantes:***

***i) les PME;***

***ii) les entités n'exerçant pas d'activité économique (ci-après dénommées «entités à but non lucratif»); et***

***iii) les entreprises qui, au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, n'ont pas reçu plus de cinq autorisations centralisées de mise sur le marché pour l'entreprise concernée ou, dans le cas d'une entreprise appartenant à un groupe, pour le groupe dont elle fait partie, depuis la création de l'entreprise ou du groupe, la date la plus proche étant retenue.***

***Les délais fixés au premier alinéa du présent paragraphe sont prolongés de six mois sur notification du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à l'autorité compétente. Dans ce cas, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché expose les motifs de la prolongation. Il notifie qu'il a rempli les obligations prévues au premier alinéa du présent paragraphe au moyen du système de notification de l'UE sur l'accès aux médicaments prévu à l'article 58 ter.***

***2. Aux fins du paragraphe 1 du présent article, les États membres effectuent leur demande ou notifient que leur demande sera effectuée à une date ultérieure dans un délai de 1 an à compter de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché. Cette notification se fait au moyen du système de notification de l'UE sur l'accès aux médicaments prévu à l'article 58 ter de la présente directive, et est accompagnée d'une justification dans le cas d'une notification que la demande sera effectuée à une date ultérieure. Après la présentation de la demande de fixation des prix et du niveau de remboursement par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, la directive 89/105/CEE s'applique. Lorsqu'un État membre n'a pas respecté les délais prévus par la directive 89/105/CEE, l'obligation qui incombe au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au titre du présent article est réputée remplie dans cet État membre.***

***3. Par dérogation au paragraphe 1, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament désigné comme médicament orphelin ou d'un médicament de thérapie innovante peut à la place choisir de remplir les obligations visées au paragraphe 1 dans les seuls États membres où la population de patients concernée a été identifiée.***

***4. Des délais différents des délais prévus aux paragraphes 1 et 2 peuvent s'appliquer en vertu d'un accord conclu entre un État membre et un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché. Un État membre peut décider, après avoir effectué une demande conformément au paragraphe 1, d'exempter un médicament particulier, à la suite de quoi l'obligation de présenter une demande est réputée remplie dans cet État membre.***

***5. La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 215 pour compléter la présente directive en précisant des critères pour l'exemption d'un médicament des obligations définies dans le présent article, en fonction de la nature du médicament ou de son marché. Ces actes délégués apportent aux développeurs des clarifications sur l'application des exemptions et fixent des exigences d'impartialité et de transparence des décisions liées aux actes d'exécution visés au présent article. Après consultation de l'Agence, la Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, la liste des médicaments exemptés des obligations prévues au présent article. L'inclusion d'un médicament dans cette liste prend en considération, le cas échéant, les circonstances entourant les procédures réglementaires et de remboursement relatives à des médicaments particuliers ou à l'administration d'un médicament dans la plupart des États membres. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2.***

***6. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est transférée à une autre entité juridique avant la fin de la période visée au paragraphe 1, les obligations sont transférées au nouveau titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.***

***7. La Commission met en place, par voie d'actes d'exécution, un mécanisme de conciliation afin de faciliter les discussions entre les demandeurs et les États membres en vue de résoudre les éventuels litiges liés à la présentation de demandes de fixation des prix et du niveau de remboursement et aux échéances fixées dans la directive 89/105/CEE. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2. En cas de désaccord persistant entre un demandeur et un État membre en ce qui concerne l'exécution des obligations prévues au présent article, la Commission est habilitée à publier une décision juridiquement contraignante après avis de l'Agence.***

***8. Le présent article n'empêche pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de soumettre une demande de fixation des prix et du niveau de remboursement et de mettre un médicament sur le marché d'un État membre alors qu'aucun État membre n'a introduit de demande au titre du paragraphe 1. [Am. 174]***

***Article 58 ter***

***Système de notification de l'UE sur l'accès aux médicaments***

***1. La Commission met en place et tient à jour un système de notification électronique destiné à notifier le respect des obligations énoncées à l'article 58 bis (ci-après dénommé «système de notification de l'UE sur l'accès aux médicaments»). Le système de notification de l'UE sur l'accès aux médicaments est interopérable avec d'autres référentiels de données pour les médicaments à l'échelle de l'Union pertinents.***

***2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché utilise le système de notification de l'UE sur l'accès aux médicaments pour notifier qu'il respecte les obligations énoncées à l'article 58 bis. Dans les États membres où l'autorisation de mise sur le marché est valide, l'autorité nationale compétente utilise le système de notification de l'UE sur l'accès aux médicaments pour indiquer que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a rempli ses obligations énoncées à l'article 58 bis.***

***3. Au plus tard le... [trois ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], la Commission adopte des actes d'exécution en vue d'établir des exigences techniques et organisationnelles. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2.***

***4. Au plus tard le... [cinq ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], la Commission évalue s'il est possible d'élargir le système de notification de l'UE sur l'accès aux médicaments à d'autres domaines du processus de fixation des prix des médicaments prévu par la directive 89/105/CEE et, le cas échéant, adopte des actes d'exécution pour établir ce système élargi. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2, de la présente directive. Les données anonymisées, agrégées au niveau des États membres, provenant du système de notification de l'UE sur l'accès aux médicaments peuvent être rendues publiques aux fins des rapports sur l'accès visés à l'article 86 bis. [Am. 175]***

*Article 59*

Mise sur le marché de médicaments en vue d'un usage pédiatrique

Lorsque des médicaments sont autorisés en vue d'un usage pédiatrique après la réalisation d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé et que ces médicaments ont déjà été mis sur le marché avec d'autres indications thérapeutiques, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met le médicament sur le marché dans les deux années suivant la date d'autorisation de l'indication pédiatrique, en tenant compte de l'indication pédiatrique dans tous les États membres où le médicament a déjà été mis sur le marché.

Un registre, placé sous la coordination de l'Agence et rendu accessible au public, indique ces délais.

*Article 60*

Suspension de la mise sur le marché de médicaments à usage pédiatrique

Dans le cas où un médicament est autorisé en vue d'un usage pédiatrique et où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a bénéficié des récompenses et mesures d'incitation prévues à l'article 86 de la présente directive ou à l'article 93 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], si ces périodes de protection sont arrivées à échéance et si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché compte suspendre la mise sur le marché de ce médicament, il transfère l'autorisation de mise sur le marché à un tiers ou autorise un tiers ayant déclaré qu'il comptait poursuivre la mise sur le marché du médicament en question à recourir à la documentation pharmaceutique, non clinique et clinique figurant au dossier du médicament sur la base de l'article 14.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe les autorités compétentes de son intention de suspendre la mise sur le marché du médicament au moins 12 mois avant cette suspension. Les autorités compétentes rendent cette information publique.

*Article 61*

Responsabilité du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation de mise sur le marché est sans préjudice de la responsabilité civile et pénale du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Chapitre VI

Informations sur le produit et étiquetage

*Article 62*

Résumé des caractéristiques du produit

1. Le résumé des caractéristiques du produit contient les informations énumérées à l'annexe V.

2. En ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché au titre des articles 9 et 11 et les modifications ultérieures de ces autorisations de mise sur le marché, si une ou plusieurs indications thérapeutiques, posologies, formes pharmaceutiques, méthodes ou voies d'administration ou tout autre mode d'utilisation du médicament sont encore protégés par le droit des brevets ou par un certificat complémentaire de protection pour les médicaments au moment de la mise sur le marché du médicament générique ou biosimilaire, le demandeur d'une autorisation pour un médicament générique ou biosimilaire peut demander de ne pas inclure ces informations dans son autorisation de mise sur le marché.

3. Tous les médicaments sont assortis d'un texte standard figurant dans le résumé des caractéristiques du produit et invitant expressément les professionnels de la santé à signaler tout effet indésirable suspecté selon le système national de notification visé à l'article 106, paragraphe 1. Différents modes de notification, dont la notification par voie électronique, sont rendus accessibles, conformément à l'article 106, paragraphe 1, deuxième alinéa.

*Article 63*

Principes généraux concernant la notice

1. Une notice est obligatoire pour les médicaments.

2. La notice est rédigée et conçue de façon à être claire et compréhensible, permettant ainsi aux utilisateurs d'agir de façon appropriée, si nécessaire avec l'aide de professionnels de la santé.

3. Les États membres peuvent décider ***que, pour des médicaments individuels, des catégories de médicaments ou pour tous les médicaments, la notice est mise*** ~~de mettre~~ à disposition ***à la fois*** ~~la notice~~ sous forme papier ~~ou~~***et sous forme*** électronique ***ou uniquement sous forme électronique. Dans ce dernier cas, la décision n'est prise qu'après consultation des patients, des soignants et des autres parties prenantes concernées***~~, voire les deux~~. En l'absence de telles règles spécifiques dans un État membre, une notice ***est mise à disposition sous forme électronique et incluse*** sous forme papier ~~est incluse~~ dans l'emballage d'un médicament. Si la notice n'est disponible que sous forme électronique, le droit du patient à une copie imprimée de la notice est garanti sur demande et gratuitement, et il convient de veiller à ce que les informations sous forme numérique soient facilement accessibles à tous les patients***, de même que rédigées et conçues d'une manière claire et compréhensible. [Am. 176]***

***3 bis. Si un État membre a décidé que la notice n'est mise à disposition que sous forme électronique, les patients sont informés de leur droit à une copie imprimée de la notice. [Am. 177]***

***3 ter. Si un État membre décide que la notice est mise à disposition sous forme électronique, une notice sous forme papier peut être mise à disposition sur une base volontaire par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en plus de la notice électronique. [Am. 178]***

4. Par dérogation aux paragraphes 1 et 2, lorsque les informations requises en vertu des articles 64 et 73 figurent directement sur l'emballage extérieur ou sur le conditionnement primaire, une notice n'est pas obligatoire.

***4 bis. Par dérogation au paragraphe 3, lorsque le médicament est destiné à être délivré et administré par un professionnel de la santé qualifié plutôt qu'administré par le patient lui-même, la notice peut être mise à disposition uniquement sous forme électronique. [Am. 179]***

~~5. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 afin de modifier le paragraphe 3 en rendant obligatoire la version électronique de la notice. Cet acte délégué établit également le droit du patient à recevoir, sur demande et gratuitement, une copie imprimée de la notice. La délégation de pouvoir s'applique à partir du [OP: merci d'insérer la date correspondant à 5 ans après 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive].~~ **[Am. 180]**

6. ***Au plus tard le... [12 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive],*** la Commission adopte des actes d'exécution en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2, afin d'établir des normes communes pour la version électronique de la notice, le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage, en tenant compte des technologies disponibles. ***[Am. 181]***

***6 bis. L'Agence met à disposition un système permettant d'intégrer les informations électroniques sur les produits après consultation des États membres et des parties prenantes concernées. Le système est disponible au plus tard le... [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive]. [Am. 182]***

7. ~~Lorsque~~***Lors de l'accès à*** la notice ~~est mise à disposition~~ par voie électronique, le droit individuel au respect de la vie privée est garanti. Toute technologie donnant accès aux informations ***garantit la protection des données à caractère personnel conformément au règlement (UE) 2016/679 et à la directive 2002/58/CE et*** ne doit pas permettre l'identification***, le profilage*** ou le suivi des personnes, ni être utilisée à des fins commerciales***, y compris de publicité ou de commercialisation. [Am. 183]***

*Article 64*

Contenu de la notice

1. La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 62, paragraphe 1, et comprend les renseignements énumérés à l'annexe VI.

2. Tous les médicaments sont assortis d'un texte standard invitant expressément les patients à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, pharmacien ou professionnel de la santé ou directement au système national de notification visé à l'article 106, paragraphe 1, et précisant les différents modes de notification possibles (notification par voie électronique, voie postale et/ou autres) conformément à l'article 106, paragraphe 1, deuxième alinéa.

3. ~~La notice reflète les résultats de la~~***Après*** consultation ~~de~~***des*** groupes cibles de patients ***et d'autres parties prenantes concernées, la Commission adopte des lignes directrices pour***~~, afin de~~ garantir ~~sa lisibilité, sa clarté et sa facilité~~***que la notice est lisible, claire et facile*** d'utilisation. ***[Am. 184]***

*Article 65*

Contenu des mentions d'étiquetage

1. L'emballage extérieur des médicaments ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire, à l'exception de l'emballage visé à l'article 66, paragraphes 2 et 3, comporte les mentions d'étiquetage figurant à l'annexe IV.

2. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués en conformité avec l'article 215 aux fins suivantes:

a) modifier la liste des mentions d'étiquetage figurant à l'annexe IV afin de tenir compte des progrès scientifiques ou des besoins des patients;

b) compléter l'annexe IV en établissant une liste réduite des mentions d'étiquetage qui doivent figurer sur l'emballage extérieur des emballages multilingues.

*Article 66*

Étiquetage des blisters ou des petits conditionnements primaires

1. Les conditionnements primaires autres que ceux visés aux paragraphes 2 et 3 doivent porter les mentions figurant à l'annexe IV ***et permettre, à la demande des autorités nationales compétentes, une délivrance unique, notamment en cas de pénurie ou de problème majeur de santé publique***. ***[Am. 185]***

2. Lorsqu'ils sont contenus dans un emballage extérieur conforme aux exigences énoncées aux articles 65 et 73, les conditionnements primaires qui se présentent sous la forme de blisters doivent porter au moins les mentions suivantes:

a) le nom du médicament;

b) le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

c) la date de péremption;

d) le numéro du lot de fabrication.

***2 bis. Chaque dose unique d'un blister comprend les mentions d'étiquetage suivantes:***

***a) le nom du médicament, suivi du dosage et de la forme pharmaceutique;***

***b) un code Datamatrix dans lequel les informations suivantes sont encodées:***

***i) le Global Trading Index Number (GTIN) (code article international);***

***ii) la date de péremption;***

***iii) le numéro du lot de fabrication. [Am. 186]***

3. L'étiquetage des petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner les informations prévues aux articles 65 et 73 doit porter au moins les mentions suivantes:

a) le nom du médicament et, si nécessaire, la voie d'administration;

b) le mode d'administration;

c) la date de péremption;

d) le numéro du lot de fabrication;

e) le contenu en poids, en volume ou en unités.

*Article 67*

Dispositifs de sécurité

1. Les médicaments soumis à prescription sont dotés des dispositifs de sécurité visés à l'annexe IV, à moins qu'ils ne figurent sur la liste établie conformément à la procédure mentionnée au paragraphe 2, deuxième alinéa, point b).

Les médicaments non soumis à prescription ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité visés à l'annexe IV, à moins qu'ils ne figurent, par dérogation, sur la liste établie conformément à la procédure mentionnée au paragraphe 2, deuxième alinéa, point b)***, ou que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne décide de le faire volontairement***. ***[Am. 187]***

2. La Commission adopte des actes délégués en conformité avec l'article 215 afin de compléter l'annexe IV en fixant les modalités des dispositifs de sécurité.

Ces actes délégués établissent:

a) les caractéristiques et spécifications techniques de l'identifiant unique des dispositifs de sécurité visés à l'annexe IV, permettant de vérifier l'authenticité des médicaments et d'identifier les boîtes individuelles;

b) les listes répertoriant les médicaments ou les catégories de médicaments qui, dans le cas des médicaments soumis à prescription, ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité visés à l'annexe IV, et qui, dans le cas des médicaments non soumis à prescription, doivent en être dotés;

c) les procédures de notification à la Commission, prévues au paragraphe 4, et un système rapide d'évaluation et de décision concernant cette notification en vue de la mise en œuvre du point b);

d) les modalités de la procédure de vérification des dispositifs de sécurité visés à l'annexe IV, à appliquer par les fabricants, les distributeurs en gros, les pharmaciens et les personnes physiques ou morales autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ainsi que par les autorités compétentes;

e) des dispositions relatives à l'établissement, à la gestion et à l'accessibilité du système de répertoires devant contenir les informations relatives aux dispositifs de sécurité permettant de vérifier l'authenticité des médicaments et de les identifier, comme prévu à l'annexe IV.

Les listes visées au deuxième alinéa, point b), sont établies en tenant compte du risque de falsification qui menace les médicaments ou catégories de médicaments concernés. À cette fin, les critères suivants, au minimum, sont appliqués:

a) le prix et le volume des ventes du médicament;

b) le nombre et la fréquence des précédents cas de médicaments falsifiés enregistrés dans l'Union et dans des pays tiers ainsi que l'évolution du nombre et de la fréquence de ces précédents;

c) les caractéristiques spécifiques des médicaments concernés;

d) la gravité des affections à traiter;

e) les autres risques potentiels pour la santé publique.

Les modalités visées au deuxième alinéa, point d), permettent de vérifier l'authenticité de chaque boîte de médicaments distribuée portant les dispositifs de sécurité visés à l'annexe IV, et de déterminer l'étendue de cette vérification. Lors de l'établissement de ces modalités, il est tenu compte des caractéristiques spécifiques des chaînes d'approvisionnement dans les États membres, ainsi que de la nécessité de veiller à ce que l'incidence des mesures de vérification sur les différents acteurs des chaînes d'approvisionnement soit proportionnée.

Aux fins de l'application du deuxième alinéa, point e), les coûts liés à ce système de répertoires sont supportés par les titulaires d'autorisations de fabrication pour les médicaments dotés des dispositifs de sécurité.

3. Lorsqu'elle adopte les actes délégués visés au paragraphe 2, la Commission tient dûment compte, au minimum, des aspects suivants:

a) la protection des données à caractère personnel, telle que prévue par le droit de l'Union;

b) les intérêts légitimes de protection des informations présentant un caractère de confidentialité commerciale;

c) la propriété et la confidentialité des données générées par l'utilisation des dispositifs de sécurité; et

d) le rapport coût-efficacité des mesures.

4. Les autorités compétentes des États membres notifient à la Commission les médicaments non soumis à prescription pour lesquels elles estiment qu'il existe un risque de falsification et peuvent informer la Commission des médicaments qu'elles estiment n'être pas concernés par ce risque, conformément aux critères énoncés au paragraphe 2, deuxième alinéa, point b).

5. Les États membres peuvent, à des fins de remboursement ou de pharmacovigilance, élargir le champ d'application de l'identifiant unique visé à l'annexe IV à tout médicament soumis à prescription ou faisant l'objet d'un remboursement.

6. Les États membres peuvent, à des fins de remboursement, de pharmacovigilance, de pharmacoépidémiologie ou de prolongation de la protection des données en vue de la mise sur le marché, utiliser les informations contenues dans le système de répertoires visé au paragraphe 2, deuxième alinéa, point e).

7. Les États membres peuvent, à des fins de sécurité des patients, élargir le champ d'application du dispositif antieffraction visé à l'annexe IV à tout médicament.

***7 bis. Pour la sécurité des patients, les États membres peuvent décider que les médicaments importés ou distribués en parallèle doivent être reconditionnés dans un nouvel emballage extérieur. [Am. 188]***

*Article 68*

Étiquetage et notice d'instructions des radionucléides et des médicaments radiopharmaceutiques

1. En plus des règles établies dans le présent chapitre, l'emballage extérieur et le récipient de médicaments contenant des radionucléides doivent être étiquetés conformément aux réglementations de l'agence internationale de l'énergie atomique sur la sécurité du transport des matériaux radioactifs. De plus, l'étiquetage satisfait aux dispositions énoncées aux paragraphes 2 et 3.

2. L'étiquetage du blindage de protection comporte les renseignements mentionnés à l'article 65. En outre, l'étiquetage du blindage de protection fournit toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon et, pour une heure et date données, indique s'il y a lieu la quantité totale ou unitaire de radioactivité et le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient.

3. L'étiquetage du flacon comporte les renseignements suivants:

a) le nom ou code du médicament, y compris le nom ou symbole chimique du radionucléide;

b) l'identification du lot et la date de péremption;

c) le symbole international de la radioactivité;

d) le nom et l'adresse du fabricant;

e) la quantité de radioactivité comme indiqué au paragraphe 2.

4. L'autorité compétente vérifie qu'une notice d'instructions détaillées est jointe à l'emballage des médicaments radiopharmaceutiques, des générateurs de radionucléides, des trousses de radionucléides ou des précurseurs de radionucléides. Le texte de cette notice est établi conformément à l'article 64, paragraphe 1. En outre, la notice inclut les précautions à prendre par l'utilisateur et le patient durant la préparation et l'administration du médicament et les précautions spéciales pour l'élimination de l'emballage et de ses contenus non utilisés.

*Article 69*

Exigences en matière d'information propres aux antimicrobiens

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à mettre à la disposition des professionnels de la santé~~, y compris par l'intermédiaire des délégués médicaux visés à l'article 175, paragraphe 1, point c),~~ du matériel didactique concernant l'utilisation appropriée des outils de diagnostic, des tests ou d'autres approches diagnostiques liés aux agents pathogènes résistants aux antimicrobiens, qui est susceptible d'éclairer l'utilisation de l'antimicrobien. ***Tout matériel d'information est compatible avec le résumé des caractéristiques du produit. [Am. 189]***

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché inclut dans l'emballage des antimicrobiens un document qui contient des informations spécifiques sur le médicament concerné et qui est mis à la disposition du patient en plus de la notice du produit (ci-après la «fiche de sensibilisation») avec des informations sur la résistance aux antimicrobiens et sur l'utilisation et l'élimination appropriées des antimicrobiens.

Les États membres ~~peuvent décider de~~***veillent à*** mettre à disposition la fiche de sensibilisation sous forme papier ou ~~électronique, voire les deux. En l'absence de règles spécifiques dans un État membre, une fiche de sensibilisation~~***à la fois*** sous forme papier ~~est incluse~~***et sous forme électronique*** dans l'emballage d'un antimicrobien. ***[Am. 190]***

3. Le texte de la fiche de sensibilisation est aligné sur l'annexe VI.

***Les États membres mettent en place des systèmes appropriés d'élimination des antimicrobiens au niveau communautaire et informent le grand public des méthodes correctes d'élimination des antimicrobiens. [Am. 191]***

***3 bis. Après consultation de l'Agence, la Commission peut adopter des actes d'exécution établissant des normes supplémentaires pour la fiche de sensibilisation. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2. [Am. 192]***

*Article 70*

Lisibilité

La notice et les mentions d'étiquetage visées au présent chapitre doivent être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles.

*Article 71*

Accessibilité aux personnes handicapées

Le nom du médicament figure également en braille sur l'emballage. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que la notice visée à l'article 63 soit disponible, sur la demande des organisations de patients, dans des formats appropriés pour les personnes handicapées, dont les aveugles et les personnes malvoyantes.

*Article 72*

Exigences des États membres en matière d'étiquetage

1. Par dérogation à l'article 77, les États membres peuvent exiger le recours à certaines modalités d'étiquetage du médicament permettant de connaître:

a) le prix du médicament;

b) les conditions de remboursement par les organismes de sécurité sociale;

c) le statut légal de délivrance au patient, conformément aux dispositions du chapitre IV;

d) l'authenticité et l'identification conformément à l'article 67, paragraphe 5.

2. En ce qui concerne les médicaments pour lesquels une autorisation centralisée de mise sur le marché visée à l'article 5 a été octroyée, les États membres, lorsqu'ils appliquent le présent article, respectent les indications détaillées visées à l'article 77.

*Article 73*

Signes et pictogrammes

L'emballage extérieur***, le conditionnement primaire*** et la notice peuvent comporter des signes ou des pictogrammes visant à expliciter certaines des informations visées à l'article 64, paragraphe 1, ***à l'article 65*** et à l'article ~~65~~***69***, ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit, utiles pour le patient, à l'exclusion de tout élément pouvant présenter un caractère promotionnel. ***[Am. 193]***

*Article 74*

Exigences en matière de langues

1. Les mentions prévues aux articles 64 et 65 pour l'étiquetage sont rédigées dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées, aux fins de la présente directive, par ledit État membre.

2. Le paragraphe 1 ne fait pas obstacle à ce que ces mentions soient rédigées en plusieurs langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées.

3. La notice doit être clairement lisible dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées, aux fins de la présente directive, par ledit État membre.

4. Les autorités compétentes des États membres peuvent également dispenser totalement ou partiellement de l'obligation de rédiger l'étiquetage et la notice dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées, aux fins de la présente directive, par ledit État membre. ***Lorsqu'une autorité compétente accorde une dérogation totale ou partielle aux exigences linguistiques applicables à l'étiquette ou à la notice, le droit du patient à une copie imprimée dans la ou les langues officielles de l'État membre est garanti sur demande et gratuitement. [Am. 194]***

Pour les besoins des emballages multilingues, les États membres peuvent autoriser l'utilisation, sur l'étiquetage et la notice, d'une langue officielle de l'Union communément comprise dans les États membres où l'emballage multilingue est mis sur le marché.

*Article 75*

Dérogations des États membres aux exigences relatives à l'étiquetage et à la notice

Les autorités compétentes des États membres peuvent, sous réserve des mesures qu'elles jugent nécessaires pour protéger la santé publique, dispenser de l'obligation de faire figurer les mentions prévues aux articles 64 et 65 sur l'étiquetage et la notice dans les cas suivants:

a) lorsque le médicament n'est pas destiné à être délivré directement au patient;

b) lorsqu'il y a des problèmes de disponibilité du médicament;

c) lorsqu'il y a des contraintes d'espace dues à la taille de l'emballage ou de la notice, ou en cas d'emballages ou de notices multilingues;

d) en cas d'urgence de santé publique;

e) afin de faciliter l'accès aux médicaments dans les États membres.

*Article 76*

Approbation des informations figurant sur l'étiquetage et dans la notice

1. Une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire du médicament, ainsi que la notice, sont présentées aux autorités compétentes en matière d'autorisation de mise sur le marché lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Sont par ailleurs fournis à l'autorité compétente les résultats des évaluations réalisées en coopération avec des groupes cibles de patients.

2. Les autorités compétentes refusent l'autorisation de mise sur le marché si l'étiquetage ou la notice ne sont pas conformes aux exigences du présent chapitre ou s'ils ne sont pas en conformité avec les renseignements figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.

3. Tout projet de modification d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice couvert par le présent chapitre et non lié au résumé des caractéristiques du produit est présenté aux autorités compétentes. Si les autorités compétentes ne se sont pas prononcées contre le projet de modification dans un délai de 90 jours suivant l'introduction de la demande, le demandeur peut procéder à la mise en œuvre des modifications.

4. Le fait que l'autorité compétente n'ait pas refusé l'autorisation de mise sur le marché en application du paragraphe 2 ou une modification de l'étiquetage ou de la notice en application du paragraphe 3 ne porte pas atteinte à la responsabilité de droit commun du fabricant et du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

*Article 77*

Indications sur les mentions d'étiquetage

La Commission, en consultation avec les États membres et les parties concernées, formule et publie des indications détaillées concernant notamment:

a) la formulation de certaines mises en garde spéciales pour certaines catégories de médicaments;

***a bis) la formulation sur l'utilisation prudente et l'élimination en toute sécurité des antimicrobiens; [Am. 195]***

b) les besoins particuliers d'information relatifs aux médicaments non soumis à prescription;

c) la lisibilité des mentions figurant sur l'étiquetage et dans la notice;

d) les méthodes d'identification et d'authentification des médicaments;

e) la liste des excipients qui doivent figurer sur l'étiquetage des médicaments ainsi que la manière dont ces excipients doivent être indiqués;

f) les modalités harmonisées de mise en œuvre de l'article 72.

*Article 78*

Mise sur le marché de médicaments étiquetés

Les États membres ne peuvent interdire ou empêcher la mise sur le marché de médicaments sur leur territoire pour une raison liée à l'étiquetage ou à la notice, lorsque ceux-ci sont conformes aux exigences du présent chapitre.

*Article 79*

Non-respect des exigences relatives à l'étiquetage et à la notice

En cas de non-respect des exigences du présent chapitre, les autorités compétentes des États membres pourront procéder, après une mise en demeure au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché non suivie d'effet, à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché, jusqu'à ce que l'étiquetage et la notice du médicament en cause soient mis en conformité avec les exigences du présent chapitre.

Chapitre VII

Protection réglementaire, besoins médicaux non satisfaits et récompenses pour les médicaments à usage pédiatrique

*Article 80*

Protection réglementaire des données et du marché

1. Les données visées à l'annexe I, initialement fournies en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, ne peuvent être invoquées par un autre demandeur d'une autorisation de mise sur le marché ultérieure pendant la période déterminée conformément à l'article 81 (ci-après la «période de protection réglementaire des données»).

2. Un médicament concerné par une autorisation de mise sur le marché ultérieure visée au paragraphe 1 ne peut être mis sur le marché pendant une période de deux ans après l'expiration des périodes de protection réglementaire des données visées à l'article 81.

***2 bis. La période visée au paragraphe 2 du présent article est prolongée d'une période supplémentaire d'un an lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient, au cours de la période de protection des données visée à l'article 81, une autorisation pour une indication thérapeutique supplémentaire, à condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ait démontré, avec des données à l'appui, un bénéfice clinique important par rapport aux thérapies existantes. Cette prolongation ne peut être accordée qu'une seule fois. [Am. 196]***

3. Par dérogation au paragraphe 1, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné peut accorder au demandeur d'une autre autorisation de mise sur le marché une lettre d'accès à ses données fournies en vertu de l'annexe I, telle que visée à l'article 14.

4. Par dérogation aux paragraphes 1 et 2, lorsqu'une licence obligatoire a été accordée par une autorité compétente ***d'un État membre*** de l'Union ***dans les conditions prévues par le droit de l'Union et dans le respect des accords internationaux*** à une partie ~~pour faire face à une urgence de santé publique~~, la protection des données et du marché est suspendue à l'égard de cette partie dans la mesure où la licence obligatoire l'exige et pendant la durée de la licence obligatoire ***dans les États membres dans lesquels la licence obligatoire a été accordée***. ***[Am. 197]***

***4 bis. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament pour lequel une licence obligatoire a été accordée est informé sans retard de la décision. [Am. 198]***

5. La période de protection des données établie au paragraphe 1 s'applique également dans les États membres dans lesquels le médicament n'est pas ou plus autorisé.

*Article 81*

Périodes de protection réglementaire des données

1. La période de protection réglementaire des données est de ~~six ans~~***sept ans et six mois*** à compter du jour auquel l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné a été octroyée conformément à l'article 6, paragraphe 2. En ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché qui font partie d'une même autorisation globale de mise sur le marché, la période de protection des données commence à la date à laquelle l'autorisation initiale de mise sur le marché a été octroyée dans l'Union. ***[Am. 199]***

2. Sous réserve d'une évaluation scientifique par l'autorité compétente concernée, la période de protection des données visée au paragraphe 1 est prolongée:

~~a) de 24 mois, lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché démontre que les conditions visées à l'article 82, paragraphe 1, sont remplies dans un délai de deux ans à compter de la date d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou dans un délai de trois ans à compter de cette date pour l'une des entités suivantes:~~

~~i) les PME au sens de la recommandation 2003/361/CE de la Commission;~~

~~ii) les entités n'exerçant pas d'activité économique (ci-après les «entités à but non lucratif»); et~~

~~iii) les entreprises qui, au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, n'ont pas reçu plus de cinq autorisations centralisées de mise sur le marché pour l'entreprise concernée ou, dans le cas d'une entreprise appartenant à un groupe, pour le groupe dont elle fait partie, depuis la création de l'entreprise ou du groupe, la date la plus proche étant retenue;~~ **[Am. 200]**

b) de ~~six~~***12*** mois, lorsque le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché démontre, lors de la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché, que le médicament répond à un besoin médical non satisfait tel que visé à l'article 83; ***[Am. 201]***

c) de six mois, pour les médicaments contenant une nouvelle substance active, lorsque les essais cliniques à l'appui de la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché utilisent un comparateur pertinent fondé sur des données probantes, conformément à l'avis scientifique fourni par l'Agence;

***c bis) de six mois, lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché démontre qu'une part importante de la recherche et du développement, y compris précliniques et cliniques, liés au médicament a été réalisée au sein de l'Union et, au moins en partie, en collaboration avec des entités publiques, y compris des établissements hospitaliers universitaires, des centres d'excellence ou des bioclusters situés dans l'Union. [Am. 202]***

~~d) de 12 mois, lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient, au cours de la période de protection des données, une autorisation pour une indication thérapeutique supplémentaire pour laquelle il a démontré, données à l'appui, un bénéfice clinique notable par rapport aux thérapies existantes.~~ **[Am. 203]**

Dans le cas d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle octroyée conformément à l'article 19 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], la prolongation visée au premier alinéa, point b), ne s'applique que si, dans les quatre ans suivant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle, le médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 19, paragraphe 7, du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

~~La prolongation visée au premier alinéa, point d), ne peut être accordée qu'une seule fois.~~ **[Am. 204]**

***Au plus tard le... [12 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], la Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 215 afin de compléter la présente directive en fixant les aspects procéduraux et les critères liés au premier alinéa, point c bis), du présent paragraphe. [Am. 205]***

3. L'Agence établit les lignes directrices scientifiques visées au paragraphe 2, point c), sur les critères permettant de proposer un comparateur pour un essai clinique, en tenant compte des résultats de la consultation de la Commission et des autorités ou organismes participant au mécanisme de consultation visé à l'article 162 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

***3 bis. La protection réglementaire visée aux paragraphes 1 et 2 ne dépasse pas huit ans et six mois. [Am. 206]***

~~*Article 82*~~

~~Prolongation de la période de protection des données pour les médicaments délivrés dans les États membres~~

~~1. La prolongation de la période de protection des données visée à l'article 81, paragraphe 2, premier alinéa, point a), n'est accordée aux médicaments que s'ils sont mis en circulation et fournis sans interruption dans la chaîne d'approvisionnement en quantité suffisante et dans les présentations nécessaires pour couvrir les besoins des patients dans les États membres dans lesquels l'autorisation de mise sur le marché est valable.~~

~~La prolongation visée au premier alinéa s'applique aux médicaments qui ont obtenu une autorisation centralisée de mise sur le marché, telle que visée à l'article 5, ou qui ont obtenu une autorisation nationale de mise sur le marché en application de la procédure décentralisée, telle que visée au chapitre III, section 3.~~

~~2. Pour bénéficier de la prolongation visée à l'article 81, paragraphe 2, premier alinéa, point a), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché demande une modification de l'autorisation de mise sur le marché concernée.~~

~~La demande de modification est présentée entre 34 et 36 mois après la date à laquelle l'autorisation initiale de mise sur le marché a été octroyée ou, pour les entités visées à l'article 81, paragraphe 2, premier alinéa, point a), entre 46 et 48 mois après cette date.~~

~~La demande de modification contient des documents émanant des États membres dans lesquels l'autorisation de mise sur le marché est valable. Ces documents:~~

~~a) confirment que les conditions énoncées au paragraphe 1 ont été remplies sur leur territoire; ou~~

~~b) exemptent de l'application des conditions énoncées au paragraphe 1 sur leur territoire aux fins de la prolongation.~~

~~Les décisions favorables adoptées conformément aux articles 2 et 6 de la directive 89/105/CEE du Conseil ([48]) sont considérées comme équivalentes à la confirmation visée au troisième alinéa, point a).~~

~~3. Pour obtenir les documents visés au paragraphe 2, troisième alinéa, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché adresse une demande à l'État membre concerné. Dans un délai de 60 jours à compter de la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'État membre délivre une confirmation de conformité ou une déclaration motivée de non-conformité ou encore une déclaration de non-objection pour prolonger la période de protection réglementaire des données en vertu du présent article.~~

~~4. Lorsqu'un État membre n'a pas répondu à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le délai prévu au paragraphe 3, il est considéré qu'une déclaration de non-objection a été fournie.~~

~~En ce qui concerne les médicaments ayant obtenu une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission modifie l'autorisation de mise sur le marché en application de l'article 47 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] afin de prolonger la période de protection des données. En ce qui concerne les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en application de la procédure décentralisée, les autorités compétentes des États membres modifient l'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 92 afin de prolonger la période de protection des données.~~

~~([48]) Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie (JO L 40 du 11.2.1989, p. 8).~~

~~5. Les représentants des États membres peuvent demander à la Commission d'examiner les questions liées à l'application pratique du présent article au sein du comité institué par la décision 75/320/CEE du Conseil ([49]) (ci-après le «comité pharmaceutique»). La Commission peut inviter les organismes chargés de l'évaluation des technologies de la santé visés dans le règlement (UE) 2021/2282 ou les organismes nationaux chargés de la fixation des prix et du niveau de remboursement, selon les besoins, à participer aux délibérations du comité pharmaceutique.~~

~~6. La Commission, sur la base de l'expérience des États membres et des parties intéressées, peut adopter des mesures d'exécution relatives aux aspects procéduraux décrits dans le présent article et aux conditions mentionnées au paragraphe 1. Ces actes d'exécution sont adoptés conformément à la procédure visée à l'article 214, paragraphe 2.~~ **[Am. 207]**

*Article 83*

Médicaments répondant à un besoin médical non satisfait

1. Un médicament est considéré comme répondant à un besoin médical non satisfait si au moins une de ses indications thérapeutiques concerne une maladie mettant la vie en danger ou gravement invalidante et si les conditions suivantes sont remplies:

a) il n'existe pas de médicament autorisé dans l'Union pour cette maladie ou, bien que des médicaments soient autorisés pour cette maladie dans l'Union, la morbidité ou la mortalité reste élevée;

b) l'utilisation du médicament entraîne une réduction significative de la morbidité ou de la mortalité pour la population de patients concernée.

2. Les médicaments désignés comme médicaments orphelins visés à l'article 67 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] sont considérés comme répondant à un besoin médical non satisfait.

3. Lorsque l'Agence adopte des lignes directrices scientifiques pour l'application du présent article, elle consulte la Commission et les autorités ou organismes ***ainsi que les parties prenantes*** visés à l'article 162***, paragraphes 1 et 2, respectivement,*** du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]. ***[Am. 208]***

*Article 84*

Protection des données pour les médicaments repositionnés

1. Une période de protection réglementaire des données de quatre ans est accordée à un médicament pour lequel a été trouvée une nouvelle indication thérapeutique qui n'avait pas été autorisée auparavant dans l'Union, à condition:

a) que des études cliniques ou non cliniques adéquates aient été réalisées en relation avec l'indication thérapeutique, démontrant qu'elle apporte un bénéfice clinique notable; et

b) que le médicament soit autorisé conformément aux articles 9 à 12 et n'ait pas bénéficié auparavant de la protection des données, ou qu'une période de 25 ans se soit écoulée depuis l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché du médicament concerné.

2. La période de protection des données visée au paragraphe 1 ne peut être accordée qu'une seule fois pour un médicament donné.

3. Pendant la période de protection des données visée au paragraphe 1, l'autorisation de mise sur le marché indique que le médicament est un médicament existant autorisé dans l'Union qui a été autorisé avec une indication thérapeutique supplémentaire.

([49]) ~~Décision du Conseil du 20 mai 1975 portant création d'un comité pharmaceutique (JO L 147 du 9.6.1975, p. 23).~~

*Article 85*

Exemption à la protection des droits de propriété intellectuelle

Les droits relatifs aux brevets ou les certificats complémentaires de protection en vertu du [règlement (CE) nº 469/2009 — OP: merci de remplacer cette référence par une référence au nouvel instrument après adoption] ne sont pas considérés comme enfreints ~~lorsqu'un médicament de référence est utilisé~~***lorsque des études, des essais et d'autres activités nécessaires sont menés*** aux fins: ***[Am. 209]***

a) ~~des études, essais et autres activités menés pour générer des données en vue d'une demande:~~ **[Am. 210]**

i) d'***obtenir une*** autorisation de mise sur le marché ~~de médicaments génériques, biosimilaires, hybrides ou biohybrides~~ et de modification ultérieure; ***[Am. 211]***

ii) ~~d'~~***de mener une*** évaluation des technologies de la santé telle que définie dans le règlement (UE) 2021/2282; ***[Am. 212]***

iii) ***d'obtenir une approbation*** de fixation des prix et du niveau de remboursement***; et [Am. 213]***

***iii bis) des exigences pratiques qui découlent de ces activités. [Am. 214]***

Des activités menées exclusivement aux fins énoncées au ~~point a), pouvant couvrir~~***premier alinéa couvrent, le cas échéant,*** le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché et l'offre, la fabrication, la vente, la fourniture, le stockage, l'importation, l'utilisation et l'achat de médicaments ou de procédés brevetés, y compris par des fournisseurs et des prestataires de services tiers. ***[Am. 215]***

Cette exemption ne couvre pas la mise sur le marché des médicaments résultant de ces activités.

***Article 85 bis***

***Absence d'interférence avec les droits de propriété intellectuelle***

***1. Les États membres considèrent les procédures et décisions visées à l'article 85 comme des procédures réglementaires ou administratives qui, en tant que telles, sont distinctes de l'application des droits de propriété intellectuelle.***

***2. La protection des droits de propriété intellectuelle ne constitue pas un motif valable pour refuser, suspendre, retarder, retirer ou révoquer les décisions visées à l'article 85.***

***3. Les paragraphes 1 et 2 s'appliquent sans préjudice de la législation de l'Union et de la législation nationale relatives à la protection de la propriété intellectuelle. [Am. 216]***

*Article 86*

Récompenses pour les médicaments à usage pédiatrique

1. Lorsqu'une demande d'autorisation de mise sur le marché comprend les résultats de l'ensemble des études réalisées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé, le titulaire du brevet ou du certificat complémentaire de protection a droit à une prolongation de six mois de la période visée à l'article 13, paragraphes 1 et 2, du [règlement (CE) nº 469/2009 — OP: merci de remplacer cette référence par une référence au nouvel instrument après adoption].

Le premier alinéa s'applique également lorsque la réalisation du plan d'investigation pédiatrique approuvé n'aboutit pas à l'autorisation d'une indication pédiatrique, mais que les résultats des études effectuées apparaissent dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, dans la notice du médicament concerné.

2. L'inclusion, dans une autorisation de mise sur le marché, de la déclaration visée à l'article 49, paragraphe 2, de la présente directive ou à l'article 90, paragraphe 2, du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] est utilisée aux fins de l'application du paragraphe 1.

3. Lorsque les procédures prévues au chapitre III, sections 3 et 4, ont été utilisées, la prolongation de six mois de la période visée au paragraphe 1 n'est accordée que si le médicament est autorisé dans tous les États membres.

4. Dans le cas d'une demande portant sur de nouvelles indications thérapeutiques, y compris des indications pédiatriques, de nouvelles formes pharmaceutiques, de nouveaux dosages et de nouvelles voies d'administration de médicaments autorisés qui sont protégés soit par un certificat complémentaire de protection en vertu du [règlement (CE) nº 469/2009 — OP: merci de remplacer cette référence par une référence au nouvel instrument après adoption], soit par un brevet qui remplit les conditions pour l'octroi du certificat complémentaire de protection conduisant à l'autorisation d'une nouvelle indication pédiatrique, les paragraphes 1, 2 et 3 ne s'appliquent pas si le demandeur sollicite et obtient une prolongation d'un an de la période de protection de la mise sur le marché du médicament concerné, au motif que cette nouvelle indication pédiatrique apporte un bénéfice clinique notable par rapport aux thérapies existantes, conformément à l'article 81, paragraphe 2, premier alinéa, point d).

***Article 86 bis***

***Rapport sur l'accès aux médicaments***

***La Commission, en collaboration avec les États membres, élabore des indicateurs pour mesurer l'accès aux médicaments dans l'Union. Ces indicateurs sont fondés sur des données probantes, mesurables et régulièrement révisés afin de tenir compte de l'évolution du paysage des soins de santé au sein de l'Union.***

***La Commission publie un rapport évaluant l'accès aux médicaments et les entraves à l'amélioration de cet accès dans chaque État membre et au niveau agrégé de l'Union. Le rapport est rendu public.***

***Sur la base de ce rapport, la Commission crée un site internet dédié contenant des informations facilement accessibles sur les indicateurs d'accès et l'accès aux médicaments dans l'Union, à destination du grand public et des parties prenantes concernées.***

***Ce rapport est rédigé pour la première fois au plus tard le [date correspondant à la fin de la deuxième année à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive] et tous les cinq ans par la suite. [Am. 217]***

Chapitre VIII

Mesures postérieures à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché

*Article 87*

Études postautorisation imposées

1. Après avoir octroyé une autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre peut imposer à son titulaire l'obligation:

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

b) d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. L'obligation de réaliser cette étude d'efficacité postautorisation se fonde sur les actes délégués adoptés en application de l'article 88, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 123;

c) d'effectuer une étude d'évaluation des risques pour l'environnement ainsi que de collecter des données de surveillance ou des informations sur l'utilisation après l'octroi de l'autorisation, s'il existe des craintes quant aux risques pour l'environnement ou la santé publique, y compris la résistance aux antimicrobiens, présentés par un médicament autorisé ou une substance active apparentée***; lorsque l'évaluation des risques pour l'environnement postautorisation concerne un antimicrobien, elle contient des données pertinentes et comparables sur le volume des ventes et l'utilisation par type de médicaments antimicrobiens; l'Agence coopère avec les États membres et d'autres agences de l'Union afin d'analyser ces données et publie un rapport annuel; l'Agence tient compte de ces données lorsqu'elle adopte des lignes directrices et des recommandations. [Am. 218]***

Lorsque les mêmes craintes concernent plusieurs médicaments, l'autorité compétente de l'État membre, après consultation de l'Agence, encourage les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés à effectuer une évaluation conjointe des risques pour l'environnement après l'octroi de l'autorisation.

L'imposition de pareille obligation est dûment justifiée, notifiée par écrit, et elle spécifie les objectifs et les délais pour la réalisation et la présentation de l'étude. ***Les informations relatives aux études postautorisation imposées sont consignées dans le rapport européen public d'évaluation du médicament et dans une base de données de l'autorité compétente. [Am. 219]***

2. L'autorité compétente de l'État membre prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation, dans un délai qu'elle détermine, à condition que le titulaire en fasse la demande dans les 30 jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

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

*Article 88*

Actes délégués sur les études d'efficacité postautorisation

1. Afin de déterminer les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être requises conformément aux articles 44 et 87, la Commission peut, par voie d'actes délégués adoptés conformément à l'article 215, adopter des mesures qui complètent les dispositions des articles 44 et 87.

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

*Article 89*

Enregistrement des conditions liées aux autorisations de mise sur le marché

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché inclut toute condition de sécurité ou d'efficacité visée aux articles 44, 45 et 87 dans son système de gestion des risques.

2. Les États membres informent l'Agence des autorisations de mise sur le marché qu'ils ont octroyées en les assortissant de conditions en application des articles 44 et 45 et de toute obligation imposée conformément à l'article 87.

*Article 90*

Mise à jour de l'autorisation de mise sur le marché en fonction des progrès scientifiques et technologiques

1. Après l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conformément aux dispositions du chapitre III, son titulaire tient compte, en ce qui concerne les méthodes de fabrication et de contrôle indiquées dans la demande de ladite autorisation de mise sur le marché, des progrès scientifiques et techniques, et apporte toutes les modifications requises pour permettre une fabrication et un contrôle du médicament selon des méthodes scientifiques généralement acceptées.

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

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit, dans les meilleurs délais, à l'autorité compétente de l'État membre toute information nouvelle qui pourrait entraîner une modification des renseignements ou documents visés à l'article 6, aux articles 9 à 13, à l'article 41, paragraphe 5, à l'article 62, à l'annexe I ou à l'annexe II.

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

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les termes de l'autorisation de mise sur le marché, dont le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice, soient mis à jour d'après les connaissances scientifiques actuelles, y compris les conclusions de l'évaluation et les recommandations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments institué conformément à l'article 104 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

4. L'autorité compétente de l'État membre peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de fournir des données démontrant que le rapport bénéfice-risque reste favorable. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché apporte, dans le délai imparti, une réponse complète à toute demande de ce type. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché répond également de manière complète et dans le délai imparti à toute demande d'une autorité compétente concernant la mise en œuvre de toute mesure précédemment imposée, y compris les mesures de réduction des risques.

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

6. Il répond également de manière complète et dans le délai imparti à toute demande d'une autorité compétente concernant la mise en œuvre de toute mesure précédemment imposée en ce qui concerne les risques pour l'environnement ou la santé publique, y compris la résistance aux antimicrobiens.

*Article 91*

Mise à jour des plans de gestion des risques

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament visé aux articles 9 et 11 soumet aux autorités compétentes des États membres concernés un plan de gestion des risques et un résumé de celui-ci, lorsque l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence est retirée mais que l'autorisation de mise sur le marché du médicament visé aux articles 9 et 11 est maintenue.

Le plan de gestion des risques et son résumé sont remis aux autorités compétentes des États membres concernés dans les 60 jours suivant le retrait de l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence au moyen d'une modification.

2. L'autorité compétente de l'État membre peut imposer au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament visé aux articles 9 et 11 l'obligation de soumettre un plan de gestion des risques et un résumé de celui-ci:

a) lorsque des mesures supplémentaires de réduction des risques ont été imposées pour le médicament de référence; ou

b) lorsque cela est justifié par des raisons de pharmacovigilance.

3. Dans le cas visé au paragraphe 2, point a), le plan de gestion des risques est aligné sur le plan de gestion des risques du médicament de référence.

4. L'imposition de l'obligation visée au paragraphe 3 est dûment justifiée par écrit, notifiée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et comprend le délai de remise du plan de gestion des risques et du résumé au moyen d'une modification.

*Article 92*

Modification d'une autorisation de mise sur le marché

1. La demande de modification d'une autorisation de mise sur le marché présentée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est faite par voie électronique dans les formats mis à disposition par l'Agence, à moins que la modification consiste en une mise à jour par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des informations qu'il détient dans une base de données.

2. Les modifications sont classées en différentes catégories selon le niveau de risque pour la santé publique et selon les incidences potentielles sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné. Ces catégories vont des modifications apportées aux termes de l'autorisation de mise sur le marché qui sont susceptibles d'avoir des conséquences majeures sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, aux modifications qui n'ont pas ou peu d'incidences sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament et aux modifications administratives.

3. Les procédures d'examen des demandes de modification sont proportionnées aux risques et aux incidences que les modifications supposent. Ces procédures vont des procédures autorisant l'introduction des modifications uniquement après approbation sur la base d'une évaluation scientifique complète, aux procédures autorisant l'introduction immédiate des modifications suivie d'une notification adressée à l'autorité compétente par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Ces procédures peuvent également inclure la mise à jour par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des informations qu'il détient dans une base de données. ***Lorsque l'Agence le juge justifié, des procédures d'évaluation accélérées sont également prévues pour les modifications présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique. [Am. 220]***

4. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 afin de compléter la présente directive en établissant:

a) les catégories visées au paragraphe 2 dans lesquelles les modifications sont classées;

b) les règles relatives à l'examen des demandes de modification des termes des autorisations de mise sur le marché, y compris les procédures de mise à jour par l'intermédiaire d'une base de données;

c) les conditions d'introduction d'une demande unique pour plus d'une modification des termes d'une même autorisation de mise sur le marché et pour une même modification des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché;

d) les dérogations aux procédures de modification lorsque la mise à jour des informations figurant dans l'autorisation de mise sur le marché visée à l'annexe I peut être directement mise en œuvre;

e) les conditions et procédures de coopération avec les autorités compétentes de pays tiers ou avec des organisations internationales aux fins de l'examen des demandes de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché.

*Article 93*

Modification d'une autorisation de mise sur le marché octroyée en application de la procédure décentralisée ou de la procédure de reconnaissance mutuelle

1. Toute demande, présentée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de modifier l'autorisation de mise sur le marché octroyée selon les dispositions du chapitre III, sections 3 et 4, est présentée à tous les États membres qui ont déjà autorisé le médicament concerné. Il en va de même lorsque les autorisations initiales de mise sur le marché ont été octroyées en application de procédures distinctes.

2. En cas d'arbitrage soumis à la Commission, la procédure prévue aux articles 41 et 42 s'applique mutatis mutandis aux modifications apportées à l'autorisation de mise sur le marché.

*Article 94*

Modification des autorisations de mise sur le marché sur la base d'études pédiatriques

1. Sur la base des études cliniques pédiatriques pertinentes reçues conformément à l'article 45, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil [50], les autorités compétentes des États membres peuvent***, après consultation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché,*** modifier en conséquence l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné et mettre à jour le résumé des caractéristiques du produit et la notice du médicament concerné. Les autorités compétentes échangent des informations relatives aux études présentées et, le cas échéant, à leurs implications pour toute autorisation de mise sur le marché concernée. ***[Am. 221]***

2. Les activités visées au paragraphe 1 sont menées à bien dans un délai de cinq ans à compter du [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

3. Lorsqu'un médicament a été autorisé en vertu des dispositions du chapitre III, sur la base des informations reçues conformément à l'article 91 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], les autorités compétentes des États membres peuvent modifier en conséquence l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné et mettre à jour le résumé des caractéristiques du produit et la notice.

[50] Règlement (CE) nº 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) nº 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE, ainsi que le règlement (CE) nº 726/2004 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).

4. Les États membres échangent des informations relatives aux études présentées et, le cas échéant, à leurs implications pour toute autorisation de mise sur le marché concernée.

5. L'Agence coordonne l'échange d'informations.

*Article 95*

Procédure de saisine dans l'intérêt de l'Union

1. Dans des cas particuliers présentant un intérêt pour l'Union, les États membres ou la Commission saisissent le comité des médicaments à usage humain pour que la procédure visée aux articles 41 et 42 soit appliquée avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire. Les États membres et la Commission tiennent dûment compte de toute demande du demandeur ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Lorsque la saisine résulte de l'évaluation des données relatives à la pharmacovigilance d'un médicament autorisé, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance est saisi et l'article 115, paragraphe 2, peut s'appliquer. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet une recommandation conformément à la procédure prévue à l'article 41. La recommandation finale est transmise au comité des médicaments à usage humain ou au groupe de coordination, selon le cas, et la procédure prévue à l'article 115 s'applique.

Toutefois, lorsque l'un des critères énumérés à l'article 114, paragraphe 1, est rempli, la procédure prévue aux articles 114, 115 et 116 s'applique.

L'État membre concerné ou la Commission déterminent clairement la question soumise au comité pour avis et en informent le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les États membres et le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

2. Si la saisine du comité concerne une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique, l'Agence peut limiter la procédure à certaines parties spécifiques de l'autorisation.

Dans ce cas, l'article 93 ne s'applique à ces médicaments que s'ils sont couverts par les procédures d'autorisation de mise sur le marché visées au chapitre III, sections 3 et 4.

Si la procédure engagée en vertu du présent article a pour objet une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique, les médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché qui appartiennent à ladite gamme ou classe thérapeutique sont également couverts par la procédure.

3. Sans préjudice du paragraphe 1, lorsqu'une action d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique, à quelque stade que ce soit de la procédure, un État membre peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché et interdire l'utilisation du médicament concerné sur son territoire jusqu'à ce qu'une décision définitive soit adoptée. Il informe la Commission, l'Agence et les autres États membres des raisons de son action au plus tard le jour ouvrable suivant.

4. Si l'objet de la procédure engagée en vertu du présent article, tel qu'il est déterminé conformément au paragraphe 2, comprend des médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission peut, lorsqu'une action d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique, à quelque stade que ce soit de la procédure, suspendre les autorisations de mise sur le marché et interdire l'utilisation des médicaments concernés jusqu'à ce qu'une décision définitive soit adoptée. La Commission informe l'Agence et les États membres des raisons de son action au plus tard le jour ouvrable suivant.

Chapitre IX

Pharmacovigilance

Section 1

Dispositions générales

*Article 96*

Système de pharmacovigilance des États membres

1. Les États membres mettent en œuvre un système de pharmacovigilance en vue de s'acquitter des tâches qui leur incombent en matière de pharmacovigilance et de participation aux activités de l'Union dans ce domaine***, y compris la pharmacovigilance sur les études à long terme de sécurité et d'efficacité postautorisation chez les enfants, y compris, le cas échéant, les données relatives à l'utilisation du produit hors résumé des caractéristiques du produit***. ***[Am. 222]***

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

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

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

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

*Article 97*

Responsabilités des États membres en matière de pharmacovigilance

1. Les États membres:

a) prennent toutes les dispositions utiles pour encourager les patients, les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de la santé à signaler les effets indésirables suspectés à l'autorité compétente de l'État membre; les associations de consommateurs, de patients et de professionnels de la santé, selon le cas, peuvent être associées pour mener à bien ces tâches;

b) facilitent la notification de ces effets par les patients en mettant à leur disposition, en plus des moyens de notification en ligne, d'autres modes de notification;

c) prennent toutes les dispositions utiles pour obtenir des informations exactes et vérifiables pour la réalisation de l'évaluation scientifique des notifications d'effets indésirables suspectés;

d) veillent à ce que le public reçoive en temps utile les informations importantes relatives aux questions de pharmacovigilance liées à l'utilisation d'un médicament en les publiant sur le portail web et, au besoin, par d'autres moyens d'information accessibles pour le public;

e) veillent, par des méthodes de recueil d'informations et, au besoin, par le suivi des notifications d'effets indésirables suspectés, à ce que toutes les dispositions utiles soient prises pour identifier clairement tout médicament biologique prescrit, délivré ou vendu sur leur territoire et faisant l'objet d'une notification d'effets indésirables suspectés, en prenant soin d'indiquer le nom du médicament et le numéro du lot.

***e bis) favorisent la protection des patients contre les événements indésirables en élaborant et en mettant en œuvre des plans pour une administration et une manipulation sûres des médicaments, qui peuvent inclure le déploiement de systèmes numériques de sécurité des médicaments dans les hôpitaux et les centres de soins ambulatoires. [Am. 223]***

2. Aux fins de l'application du paragraphe 1, points a) et e), les États membres peuvent imposer des obligations spécifiques aux médecins, aux pharmaciens et aux autres professionnels de la santé.

*Article 98*

Délégation des tâches de pharmacovigilance par les États membres

1. Un État membre peut déléguer toute tâche qui lui incombe en vertu du présent chapitre à un autre État membre, pour autant que celui-ci y consente par écrit. Chaque État membre ne peut représenter qu'un seul autre État membre.

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

*Article 99*

Système de pharmacovigilance des titulaires d'autorisations de mise sur le marché

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettent en œuvre un système de pharmacovigilance équivalent au système de pharmacovigilance de l'État membre concerné tel que visé à l'article 96, paragraphe 1, en vue de s'acquitter des tâches de pharmacovigilance qui leur incombent.

2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché recourent au système de pharmacovigilance visé à l'article 96, paragraphe 1, pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques et de les réduire au minimum et, au besoin, pour prendre les mesures nécessaires.

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

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

a) ont de façon permanente et continue à leur disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable pour la pharmacovigilance;

b) tiennent à jour et mettent à disposition, sur la demande d'une autorité compétente, un dossier permanent du système de pharmacovigilance;

c) mettent en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament;

d) surveillent les résultats des mesures de réduction des risques qui sont prévues dans le plan de gestion des risques en application de l'article 21 ou qui correspondent à des conditions dont est assortie l'autorisation de mise sur le marché fixées en application des articles 44 et 45 et à des obligations imposées conformément à l'article 87;

e) tiennent à jour le système de gestion des risques et surveillent les données de pharmacovigilance 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.

5. La personne qualifiée visée au paragraphe 4, point a), réside et exerce ses activités dans l'Union et est responsable de la mise en place et de la gestion du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique le nom et les coordonnées de la personne qualifiée à l'autorité compétente de l'État membre et à l'Agence.

6. À la demande de l'autorité compétente d'un État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché désigne une personne de référence en matière de pharmacovigilance dans cet État membre, qui rend compte à la personne qualifiée visée au paragraphe 4, point a).

*Article 100*

Système de gestion des risques

1. Par dérogation aux dispositions de l'article 99, paragraphe 4, point c), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché octroyées avant le 21 juillet 2012 ne sont pas tenus de mettre en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament.

2. L'autorité compétente d'un État membre peut imposer au titulaire d'une autorisation nationale de mise sur le marché l'obligation de mettre en œuvre un système de gestion des risques, tel que visé à l'article 99, paragraphe 4, point c), si elle redoute que les risques en cause modifient le rapport bénéfice-risque d'un médicament autorisé. Dans ce contexte, l'autorité compétente d'un État membre oblige également le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à lui soumettre un plan de gestion des risques du système de gestion des risques qu'il compte mettre en place pour le médicament concerné.

3. L'obligation visée au paragraphe 2 est dûment justifiée, notifiée par écrit, et elle spécifie les délais fixés pour la transmission du plan de gestion des risques.

4. L'autorité compétente d'un État membre prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de soumettre des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation dans un délai qu'elle détermine, à condition que le titulaire en fasse la demande dans les 30 jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

5. En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente d'un État membre retire ou confirme l'obligation. Si l'autorité compétente d'un État membre confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée en conséquence, de manière à y faire figurer les mesures à prendre dans le cadre du système de gestion des risques en tant que conditions de l'autorisation de mise sur le marché, conformément aux dispositions de l'article 44, point a).

*Article 101*

Fonds pour les activités de pharmacovigilance

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

2. Le paragraphe 1 ne fait pas obstacle à ce que les autorités compétentes des États membres perçoivent des redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour l'exécution d'activités de pharmacovigilance, à condition que l'indépendance dans l'exécution de ces activités soit strictement garantie.

Section 2

Transparence et communications

*Article 102*

Portail web national

1. Chaque État membre met en place et gère un portail web national sur les médicaments, en liaison avec le portail web européen sur les médicaments institué conformément à l'article 104 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]. Les États membres utilisent ces portails web nationaux sur les médicaments pour rendre publics, au minimum, les éléments suivants:

a) les rapports publics d'évaluation, ainsi qu'une synthèse desdits rapports;

b) les résumés des caractéristiques des produits et les notices;

***b bis) les résultats de l'évaluation de l'ERE, y compris les données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, conformément à l'article 22, paragraphe 7 bis, et à l'article 29, paragraphe 4 bis; [Am. 224]***

c) les synthèses des plans de gestion des risques pour les médicaments couverts par une autorisation nationale de mise sur le marché conformément aux dispositions du chapitre III;

d) les informations relatives aux différents modes de notification des effets indésirables suspectés des médicaments aux autorités compétentes des États membres par les professionnels de la santé et les patients, dont les formulaires structurés mis en ligne visés à l'article 102 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

***d bis) le cas échéant, des informations relatives aux antimicrobiens, conformément à l'article 17, paragraphe 2, et à l'article 29, paragraphe 4 bis; [Am. 225]***

***d ter) le cas échéant, la fiche de sensibilisation avec des informations sur la résistance aux antimicrobiens et sur l'utilisation et l'élimination appropriées des antimicrobiens; [Am. 226]***

***d quater) desrapports périodiques actualisés de sécurité; [Am. 227]***

***d quinquies) des informations relatives au statut de pénurie des médicaments visées à l'article 121, paragraphe 1, point b), du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]. [Am. 228]***

2. Les résumés visés au paragraphe 2, point c), comprennent, le cas échéant, une description des mesures supplémentaires de réduction des risques.

*Article 103*

Publication de l'évaluation

L'Agence publie les conclusions finales de l'évaluation, les recommandations, les avis et les décisions visés aux articles 107 à 116 sur le portail web européen sur les médicaments.

*Article 104*

Communiqués publics

1. Dès que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a l'intention de diffuser un communiqué public concernant des informations sur des préoccupations de pharmacovigilance liées à l'utilisation d'un médicament, et en tout état de cause simultanément ou avant que le communiqué public ne soit diffusé, il est tenu d'en informer les autorités compétentes des États membres, l'Agence et la Commission.

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

3. Exception faite des cas où la protection de la santé publique requiert un communiqué public urgent, les États membres, l'Agence et la Commission s'informent mutuellement 24 heures au plus tard avant la diffusion d'un communiqué public concernant des informations sur des préoccupations de pharmacovigilance.

4. En ce qui concerne les substances actives entrant dans la composition de médicaments autorisés dans plusieurs États membres, l'Agence est responsable de la coordination, entre les autorités compétentes des États membres, des avis de sécurité et arrête des calendriers pour la diffusion publique des informations.

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

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

Section 3

Enregistrement et notification des effets indésirables suspectés

*Article 105*

Enregistrement et notification des effets indésirables suspectés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus d'enregistrer tous les effets indésirables suspectés qui sont survenus dans l'Union ou les pays tiers et dont ils ont connaissance, que ces effets aient été signalés spontanément par des patients ou des professionnels de la santé ou observés lors d'une étude postautorisation, y compris les informations relatives à l'utilisation du médicament hors résumé des caractéristiques du produit.

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

Par dérogation aux dispositions du premier alinéa, les effets indésirables suspectés observés lors d'un essai clinique sont enregistrés et notifiés conformément au règlement (UE) nº 536/2014.

2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne peuvent refuser de prendre en compte les notifications d'effets indésirables suspectés qui leur sont adressées par voie électronique ou par tout autre moyen approprié par les patients***, les soignants ou d'autres personnes concernées, par exemple les membres de la famille,*** ou les professionnels de la santé. ***[Am. 229]***

3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché envoient, par voie électronique, à la base de données et au réseau de traitement de données visés à l'article 101 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] (ci-après la «base de données Eudravigilance») les informations concernant tout effet indésirable grave suspecté qui survient dans l'Union ou les pays tiers, et ce dans les 15 jours suivant la date à laquelle le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché envoient, par voie électronique, à la base de données Eudravigilance les informations concernant tout effet indésirable non grave suspecté qui survient dans l'Union, et ce dans les 90 jours suivant la date à laquelle le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.

En ce qui concerne les médicaments contenant des substances actives visées dans la liste des publications faisant l'objet de la surveillance de l'Agence en application de l'article 105 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne sont pas tenus de notifier à la base de données Eudravigilance les effets indésirables suspectés dont font état les publications médicales figurant sur cette liste; ils surveillent cependant toute autre publication médicale et notifient tout effet indésirable suspecté dont il y est fait état.

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

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

6. Le présent article s'applique mutatis mutandis aux entreprises qui délivrent des médicaments utilisés conformément à l'article 3, paragraphe 1 ou 2.

*Article 106*

Enregistrement et notification des effets indésirables suspectés par les États membres

1. Chaque État membre enregistre tout effet indésirable suspecté survenant sur son territoire et porté à sa connaissance par des professionnels de la santé ou des patients. Sont concernés tous les médicaments autorisés et les médicaments utilisés conformément à l'article 3, paragraphe 1 ou 2. Au besoin, les États membres associent les patients et les professionnels de la santé au suivi des notifications qui leur sont adressées afin de respecter les dispositions prévues à l'article 97, paragraphe 1, points c) et e)***, et s'efforcent d'informer directement les parties prenantes qui ont signalé un effet indésirable suspecté des décisions prises concernant la sécurité du médicament***. ***[Am. 230]***

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

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

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

4. Dans les 15 jours suivant la réception des notifications d'effets indésirables graves suspectés visées au paragraphe 1, les États membres envoient celles-ci par voie électronique à la base de données Eudravigilance.

Les États membres envoient par voie électronique à la base de données Eudravigilance les notifications d'effets indésirables non graves suspectés dans les 90 jours à compter de la réception des notifications visées au paragraphe 1.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont accès aux notifications visées au présent paragraphe par l'intermédiaire de la base de données Eudravigilance.

5. Les États membres veillent à ce que les notifications d'effets indésirables suspectés dus à une erreur***, y compris toute erreur*** liée à l'utilisation***, à l'administration et à la délivrance*** d'un médicament***, par des professionnels, qui sont*** portées à leur connaissance soient envoyées à la base de données Eudravigilance et mises à la disposition des autorités, organismes, organisations ou établissements chargés de la sécurité des patients sur le territoire dudit État membre concerné. Ils veillent également à ce que leurs autorités compétentes en matière de médicaments dans ledit État membre soient informées de tout effet indésirable suspecté qui a été notifié à une autre autorité sur leur territoire. Ces notifications sont correctement répertoriées dans les formulaires visés à l'article 102 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]. ***[Am. 231]***

***5 bis. Les notifications d'effets indésirables résultant d'une administration ou d'une délivrance incorrectes d'un médicament sont disponibles dans la base de données Eudravigilance et sont incluses dans les rapports périodiques actualisés de sécurité. Le cas échéant, les États membres prennent des mesures correctives pour atteindre des normes élevées de sécurité des médicaments dans les établissements de soins de santé après consultation des professionnels de la santé et des autres parties prenantes concernées. [Am. 232]***

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

Section 4

Rapports périodiques actualisés de sécurité

*Article 107*

Rapports périodiques actualisés de sécurité

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

a) des résumés des informations relatives au rapport bénéfice-risque du médicament, y compris les résultats de toutes les études tenant compte de leur incidence potentielle sur l'autorisation de mise sur le marché;

b) une évaluation scientifique du rapport bénéfice-risque du médicament;

c) toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information que possède le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament.

Les informations fournies conformément au premier alinéa, point c), établissent une distinction entre les ventes et les volumes générés dans l'Union et ceux générés en dehors de l'Union.

2. L'évaluation visée au paragraphe 1, premier alinéa, point b) est effectuée sur la base de toutes les informations disponibles, y compris celles résultant d'essais cliniques réalisés pour des indications thérapeutiques et des populations non autorisées.

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

3. L'Agence met les rapports visés au paragraphe 1 à la disposition des autorités compétentes des États membres, des membres du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, du comité des médicaments à usage humain et du groupe de coordination au moyen du répertoire visé à l'article 103 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

***3 bis. L'Agence ou les autorités nationales compétentes, selon le cas, rendent publics les rapports visés au paragraphe 1, points a) et b). [Am. 233]***

4. Par dérogation au paragraphe 1, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments visés à l'article 9 ou 13 et les titulaires d'enregistrements de médicaments visés à l'article 126 ou à l'article 134, paragraphe 1, ne sont tenus de soumettre à l'autorité compétente des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ces médicaments que dans les cas suivants:

a) cette obligation est une condition dont l'autorisation de mise sur le marché est assortie conformément à l'article 44 ou 45; ou

b) à la demande d'une autorité compétente sur la base de préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance ou à défaut de rapports périodiques actualisés de sécurité sur une substance active après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Les rapports d'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité visés au premier alinéa sont communiqués par l'autorité compétente au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, qui estime si un rapport d'évaluation unique pour toutes les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant la même substance active est nécessaire et informe en conséquence le groupe de coordination ou le comité des médicaments à usage humain afin d'appliquer les procédures visées à l'article 108, paragraphe 4, et à l'article 110.

*Article 108*

Fréquence des rapports périodiques actualisés de sécurité

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

Les dates de soumission conformes à ladite fréquence sont calculées à partir de la date d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

2. En ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché octroyées avant le 21 juillet 2012, et qui ne sont pas assorties d'une condition spécifique concernant la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, leurs titulaires communiquent lesdits rapports selon les dispositions du deuxième alinéa jusqu'à ce qu'une autre fréquence ou d'autres dates de soumission soient fixées dans l'autorisation de mise sur le marché ou déterminées conformément aux paragraphes 4, 5 et 6.

Les rapports périodiques actualisés de sécurité sont transmis immédiatement aux autorités compétentes lorsque celles-ci en font la demande:

a) si le médicament n'a pas encore été mis sur le marché, au moins tous les six mois après l'autorisation de mise sur le marché et jusqu'à la mise sur le marché;

b) si le médicament a été mis sur le marché, au moins tous les six mois durant les deux premières années suivant la première mise sur le marché, une fois par an durant les deux années suivantes et tous les trois ans par la suite.

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

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

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

a) le comité des médicaments à usage humain, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché relatives aux médicaments contenant la substance active concernée a été octroyée conformément à la procédure centralisée prévue à l'article 3 du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé];

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

La fréquence harmonisée de soumission des rapports déterminée conformément aux premier et deuxième alinéas est rendue publique par l'Agence. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché soumettent en conséquence une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

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

a) la date de la première autorisation de mise sur le marché octroyée dans l'Union pour un médicament contenant cette substance active ou cette association de substances actives;

b) si la date visée au point a) ne peut être établie avec certitude, la plus ancienne des dates connues des autorisations de mise sur le marché pour un médicament contenant cette substance active ou cette combinaison de substances actives.

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

a) pour des raisons de santé publique;

b) pour éviter la duplication d'évaluations;

c) par souci d'harmonisation internationale.

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

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

Toute modification des dates et de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché, résultant de l'application des paragraphes 4, 5 et 6, prend effet quatre mois après la date de publication visée au premier alinéa.

*Article 109*

Évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité

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

*Article 110*

Évaluation unique des rapports périodiques actualisés de sécurité

1. Une évaluation unique des rapports périodiques actualisés de sécurité est effectuée pour les médicaments autorisés dans plusieurs États membres et, en ce qui concerne les cas visés à l'article 108, paragraphes 4, 5 et 6, pour tous les médicaments contenant la même substance active ou la même association de substances actives et pour lesquels une date de référence pour l'Union et une fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité ont été fixées.

L'évaluation unique est réalisée:

a) soit par un État membre désigné par le groupe de coordination lorsqu'aucune des autorisations de mise sur le marché concernées n'a été octroyée conformément à la procédure centralisée prévue à l'article 3 du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé];

b) soit par un rapporteur désigné par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché concernées a été octroyée conformément à la procédure centralisée prévue à l'article 3 du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé].

Lors du choix de l'État membre en application du deuxième alinéa, point a), le groupe de coordination tient compte de la désignation éventuelle d'un État membre de référence conformément aux dispositions du chapitre III, sections 3 et 4.

2. L'État membre ou le rapporteur, selon le cas, établit un rapport d'évaluation dans les 60 jours à compter de la réception du rapport périodique actualisé de sécurité et le transmet à l'Agence et aux États membres concernés. L'Agence transmet le rapport au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans les 30 jours à compter de la réception du rapport d'évaluation, les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent présenter des observations à l'Agence et au rapporteur ou à l'État membre.

3. Dans les 15 jours qui suivent la réception des observations visées au paragraphe 2, le rapporteur ou l'État membre actualise le rapport d'évaluation en tenant compte des observations transmises et le transmet au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Lors de sa réunion suivante, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance adopte le rapport d'évaluation, avec ou sans modifications supplémentaires, et émet une recommandation. La recommandation mentionne les éventuelles positions divergentes et les motifs qui les sous-tendent. L'Agence intègre le rapport d'évaluation adopté et la recommandation dans le répertoire créé conformément à l'article 103 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] et les transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

*Article 111*

Mesures réglementaires prises sur la base des rapports périodiques actualisés de sécurité

À la suite de l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité visés à l'article 107, les autorités compétentes des États membres examinent la nécessité de prendre des mesures concernant l'autorisation de mise sur le marché du médicament en question et maintiennent, modifient, suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur le marché, selon le cas.

*Article 112*

Procédure applicable aux mesures réglementaires prises sur la base des rapports périodiques actualisés de sécurité

1. Dans le cas d'une évaluation unique des rapports périodiques actualisés de sécurité conforme à l'article 110, paragraphe 1 et recommandant des mesures portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché qui ne comprennent aucune autorisation centralisée de mise sur le marché, le groupe de coordination procède à l'examen du rapport d'évaluation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les 30 jours à compter de sa réception et parvient à une position tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché en question, assortie d'un calendrier de mise en œuvre de la position convenue.

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

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

Si un accord ne peut être conclu par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée à l'article 42.

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

3. Dans le cas d'une évaluation unique des rapports périodiques actualisés de sécurité conforme à l'article 110, paragraphe 1 et recommandant des mesures portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché qui comprennent au moins une autorisation centralisée de mise sur le marché, le comité des médicaments à usage humain procède à l'examen du rapport du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les 30 jours à compter de sa réception et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché en question, assorti d'un calendrier de mise en œuvre dudit avis.

4. Si l'avis du comité des médicaments à usage humain visé au paragraphe 3 diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain joint, en annexe à son avis, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.

5. Sur la base de l'avis du comité des médicaments à usage humain visé au paragraphe 3, la Commission, par voie d'actes d'exécution:

a) adopte une décision adressée aux États membres, exposant les mesures à prendre à l'égard des autorisations de mise sur le marché octroyées par les États membres et concernées par la procédure visée à la présente section; et

b) si l'avis rendu indique que des mesures réglementaires concernant l'autorisation de mise sur le marché sont nécessaires, adopte une décision modifiant, suspendant ou retirant les autorisations centralisées de mise sur le marché et concernées par la procédure visée à la présente section.

6. L'article 42 s'applique à l'adoption de la décision visée au paragraphe 5, point a), et à sa mise en œuvre par les États membres.

7. L'article 13 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] s'applique à la décision visée au paragraphe 5, point b). Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également adopter une décision adressée aux États membres en application de l'article 55 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

Section 5

Détection des signaux

*Article 113*

Surveillance et détection des signaux

1. En ce qui concerne les médicaments autorisés conformément aux dispositions du chapitre III, les autorités compétentes des États membres, en collaboration avec l'Agence, prennent les mesures suivantes:

a) elles surveillent les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans les plans de gestion des risques, ainsi que des conditions visées aux articles 44 et 45 et des obligations imposées conformément à l'article 87;

b) elles évaluent les mises à jour du système de gestion des risques;

c) elles surveillent les informations consignées dans la base de données Eudravigilance en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé et si ces risques ont une incidence sur le rapport bénéfice-risque des médicaments.

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

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

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

Section 6

Procédure d'urgence de l'Union

*Article 114*

Ouverture d'une procédure d'urgence de l'Union

1. En raison d'inquiétudes résultant de l'évaluation des données issues des activités de pharmacovigilance, un État membre ou la Commission, selon le cas, engage la procédure prévue à la présente section (ci-après la «procédure d'urgence de l'Union») en informant les autres États membres, l'Agence et la Commission, dans les cas suivants:

a) l'État membre ou la Commission envisage de suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché;

b) l'État membre ou la Commission envisage d'interdire la délivrance d'un médicament;

c) l'État membre ou la Commission envisage de refuser le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché; ou

d) l'État membre ou la Commission est informé(e) par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'en raison de problèmes de sécurité, celui-ci a interrompu la mise sur le marché d'un médicament ou a pris des mesures pour faire retirer l'autorisation de mise sur le marché, ou qu'il envisage de prendre une telle mesure, ou qu'il n'a pas demandé le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché.

2. En raison d'inquiétudes résultant de l'évaluation des données issues des activités de pharmacovigilance, un État membre ou la Commission, selon le cas, informe les autres États membres, l'Agence et la Commission lorsqu'il ou elle estime nécessaire de signaler une nouvelle contre-indication, de réduire le dosage recommandé ou de restreindre les indications thérapeutiques d'un médicament. Cette information expose la mesure envisagée et les raisons qui la motivent.

Tout État membre ou la Commission, selon le cas, engage la procédure d'urgence de l'Union lorsqu'une mesure urgente est jugée nécessaire dans l'un des cas visés au premier alinéa.

Lorsque la procédure d'urgence de l'Union n'est pas engagée, en ce qui concerne les médicaments autorisés conformément aux dispositions du chapitre III, sections 3 et 4, l'affaire est portée à l'attention du groupe de coordination.

L'article 95 s'applique dans les cas présentant un intérêt pour l'Union.

3. Lorsque la procédure d'urgence de l'Union est engagée, l'Agence vérifie si le problème de sécurité concerne des médicaments autres que celui qui fait l'objet de l'information ou s'il est commun à tous les médicaments appartenant à la même gamme de médicaments ou à la même classe thérapeutique.

Si le médicament concerné est autorisé dans plusieurs États membres, l'Agence informe dans les meilleurs délais l'initiateur de la procédure d'urgence de l'Union des résultats de cette vérification et les procédures visées aux articles 115 et 116 s'appliquent. Sinon, le problème de sécurité est traité par l'État membre concerné. L'Agence ou l'État membre, selon le cas, informe les titulaires d'autorisations de mise sur le marché que la procédure d'urgence de l'Union a été engagée.

4. Sans préjudice des paragraphes 1 et 2 ainsi que des articles 115 et 116, lorsqu'une mesure d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique, un État membre peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché et interdire l'utilisation du médicament concerné sur son territoire jusqu'à ce qu'une décision définitive soit adoptée dans le cadre de la procédure d'urgence de l'Union. Il informe la Commission, l'Agence et les autres États membres, au plus tard le jour ouvrable suivant, des raisons d'une telle mesure.

5. À tout moment de la procédure prévue aux articles 115 et 116, la Commission peut demander à un État membre où le médicament est autorisé de prendre immédiatement des mesures provisoires.

Si l'objet de la procédure, tel qu'il est déterminé conformément aux paragraphes 1 et 2, comprend des médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission peut, à tout moment de la procédure d'urgence de l'Union, prendre immédiatement des mesures provisoires concernant les autorisations de mise sur le marché en question.

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

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

Si la procédure d'urgence de l'Union a pour objet une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique, les médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché qui appartiennent à ladite gamme ou classe sont également couverts par la procédure.

7. Parallèlement à la communication des informations visées aux paragraphes 1 et 2, l'État membre met à la disposition de l'Agence toute information scientifique pertinente qu'il détient, ainsi que toute évaluation réalisée par ses soins.

*Article 115*

Procédure d'évaluation scientifique d'urgence de l'Union

1. Après réception des informations visées à l'article 114, paragraphes 1 et 2, l'Agence publie, par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments, un avis annonçant l'ouverture de la procédure d'urgence de l'Union. Parallèlement, les États membres peuvent publier cette annonce, par l'intermédiaire de leurs portails web nationaux sur les médicaments.

L'avis précise la situation soumise à l'Agence conformément à l'article 114, les médicaments et, le cas échéant, les substances actives en cause. Il contient des informations concernant le droit qu'ont les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les professionnels de la santé et le public de communiquer à l'Agence toute information en rapport avec la procédure et précise la marche à suivre à cet effet.

2. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance procède à l'examen de la situation dont l'Agence a été saisie conformément à l'article 114. Le rapporteur, tel que visé à l'article 152 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], travaille en étroite collaboration avec le rapporteur nommé par le comité des médicaments à usage humain et l'État membre de référence pour les médicaments concernés.

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

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

En consultation avec les parties concernées, l'Agence établit les règles de procédure relatives à l'organisation et à la conduite des auditions publiques, conformément à l'article 163 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

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

3. Dans un délai de 60 jours à compter de la communication des informations, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet une recommandation motivée, tenant dûment compte de l'effet thérapeutique du médicament. Cette recommandation mentionne les éventuelles positions divergentes et les motifs qui les sous-tendent. En cas d'urgence, et sur proposition de son président, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut décider d'un délai plus court. La recommandation préconise l'une des conclusions suivantes, ou toute combinaison de celles-ci:

a) aucune autre mesure ou évaluation n'est requise au niveau de l'Union;

b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait procéder à une nouvelle évaluation des données et assurer le suivi des résultats de cette évaluation;

c) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait, en qualité de promoteur, faire réaliser une étude de sécurité postautorisation et assurer l'évaluation du suivi des résultats de cette étude;

d) les États membres ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devraient prendre des mesures de réduction des risques;

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

f) l'autorisation de mise sur le marché devrait être modifiée.

4. Aux fins de l'application du paragraphe 3, point d), la recommandation spécifie les mesures de réduction des risques préconisées, ainsi que toute condition ou restriction à laquelle l'autorisation de mise sur le marché devrait être soumise, y compris le calendrier de mise en œuvre.

5. Aux fins de l'application du paragraphe 3, point f), lorsque la recommandation préconise de modifier ou d'ajouter des informations dans le résumé des caractéristiques du produit, sur l'étiquetage ou dans la notice, elle propose le libellé de ces informations modifiées ou ajoutées, ainsi que l'emplacement dudit libellé dans le résumé des caractéristiques du produit, sur l'étiquetage ou sur la notice.

*Article 116*

Suivi de la recommandation faite dans le cadre de la procédure d'urgence de l'Union

1. Si l'objet de la procédure d'urgence de l'Union, tel qu'il est déterminé conformément à l'article 114, paragraphe 6, ne comporte aucune autorisation centralisée de mise sur le marché, le groupe de coordination procède à l'examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les 30 jours à compter de sa réception et parvient à une position tendant au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché en question, assortie du calendrier de mise en œuvre de la position convenue. Lorsqu'il est nécessaire d'adopter une position en urgence, le groupe de coordination peut, sur proposition de son président, décider d'un délai plus court.

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

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

Si un accord ne peut être conclu par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée à l'article 42.

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

3. Si l'objet de la procédure, tel qu'il est déterminé conformément à l'article 114, paragraphe 6, comporte au moins une autorisation centralisée de mise sur le marché, le comité des médicaments à usage humain procède à l'examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les 30 jours à compter de sa réception et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement des autorisations de mise sur le marché en question. Lorsqu'il est nécessaire d'adopter une position en urgence, le comité des médicaments à usage humain peut, sur proposition de son président, décider d'un délai plus court.

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

4. Sur la base de l'avis du comité des médicaments à usage humain visé au paragraphe 3, la Commission, par voie d'actes d'exécution:

a) adopte une décision adressée aux États membres, exposant les mesures à prendre à l'égard des autorisations de mise sur le marché octroyées par les États membres et soumises à la procédure d'urgence de l'Union;

b) si l'avis rendu indique que des mesures réglementaires concernant l'autorisation de mise sur le marché sont nécessaires, adopte une décision modifiant, suspendant ou retirant les autorisations centralisées de mise sur le marché, ou refusant leur renouvellement, et concernées par la procédure visée à la présente section.

5. L'article 42 s'applique à l'adoption de la décision visée au paragraphe 4, point a), et à sa mise en œuvre par les États membres.

6. L'article 13 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] s'applique à la décision visée au paragraphe 4, point b). Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également adopter une décision adressée aux États membres en application de l'article 55 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

Section 7

Surveillance des études de sécurité postautorisation

*Article 117*

Études de sécurité postautorisation non interventionnelles

1. La présente section s'applique aux études de sécurité postautorisation non interventionnelles qui sont lancées, gérées ou financées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit à titre volontaire, soit pour respecter les obligations qui lui sont imposées conformément à l'article 44 ou 87, et qui donnent lieu à la collecte de données de sécurité auprès de patients ou de professionnels de la santé.

2. La présente section est sans préjudice des exigences des États membres et de l'Union visant à garantir le bien-être et les droits des participants à des études de sécurité postautorisation non interventionnelles.

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

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

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

6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet le rapport final de l'étude aux autorités compétentes des États membres dans lesquels l'étude a été réalisée dans un délai de 12 mois à compter de la fin de la collecte des données.

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

Toute information nouvelle susceptible d'influencer l'évaluation du rapport bénéfice-risque du médicament est communiquée aux autorités compétentes de l'État membre dans lequel le médicament a été autorisé, conformément à l'article 90.

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

8. Les articles 118 à 121 s'appliquent exclusivement aux études visées au paragraphe 1 qui sont réalisées pour respecter une obligation imposée conformément à l'article 44 ou 87.

*Article 118*

Accord sur le protocole d'une étude de sécurité postautorisation non interventionnelle

1. Avant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet un projet de protocole au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, sauf si l'étude doit être effectuée dans un seul État membre, qui demande, conformément à l'article 87, que l'étude soit réalisée. Concernant ces études, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet un projet de protocole à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'étude est réalisée.

2. Dans les 60 jours à compter de la soumission du projet de protocole visé au paragraphe 1, l'autorité compétente de l'État membre ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, émet:

a) une lettre approuvant le projet de protocole;

b) une lettre de contestation motivée de manière circonstanciée, si l'autorité compétente de l'État membre ou le comité estime:

   i) que la conduite de l'étude promeut l'utilisation d'un médicament;

   ii) que la manière dont l'étude est conçue ne respecte pas les objectifs qu'elle poursuit; ou

c) une lettre indiquant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché que l'étude constitue un essai clinique relevant du règlement (UE) nº 536/2014.

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

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

*Article 119*

Mise à jour d'un protocole d'étude de sécurité postautorisation non interventionnelle

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

*Article 120*

Rapport final d'une étude de sécurité postautorisation non interventionnelle

1. Une fois l'étude terminée, un rapport final est soumis à l'autorité compétente de l'État membre ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans un délai de 12 mois à compter de la fin de la collecte des données, sauf si une dérogation écrite a été octroyée par l'autorité compétente de l'État membre ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas.

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

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

*Article 121*

Recommandations à la suite de la présentation d'un rapport final d'une étude de sécurité postautorisation non interventionnelle

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

2. Lorsque des recommandations tendant à modifier, à suspendre ou à retirer une autorisation nationale de mise sur le marché sont formulées, les États membres représentés au sein du groupe de coordination s'accordent sur une position à ce sujet en tenant compte des recommandations visées au paragraphe 1 et fixent un calendrier de mise en œuvre de la position convenue.

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

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

L'accord est rendu public sur le portail web européen sur les médicaments, institué conformément à l'article 104 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

3. Si un accord ne peut être conclu par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée à l'article 42.

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

Section 8

Mesures d'exécution, lignes directrices et rapports

*Article 122*

Mesures d'exécution des activités de pharmacovigilance

1. Afin d'harmoniser l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par la présente directive, la Commission adopte des mesures d'exécution dans les domaines pour lesquels des activités de pharmacovigilance sont prévues à l'annexe I et aux articles 96, 99, 100, 105 à 107, 113, 118 et 120, en établissant:

a) le contenu et les règles de gestion du dossier permanent du système de pharmacovigilance par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

b) les exigences minimales du système de qualité pour l'exécution des activités de pharmacovigilance par les autorités compétentes des États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

c) les règles relatives à l'utilisation d'une terminologie, de formats et de normes reconnus sur le plan international pour l'exécution des activités de pharmacovigilance;

d) les exigences minimales pour la surveillance des informations dans la base Eudravigilance dans le but de déceler tout risque nouveau ou modifié;

e) le format et le contenu de la transmission par voie électronique des effets indésirables suspectés par les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

f) le format et le contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité à transmettre par voie électronique et des plans de gestion des risques;

g) le format des protocoles, résumés et rapports finaux des études de sécurité postautorisation.

2. Ces mesures tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance. Elles sont arrêtées conformément à la procédure réglementaire visée à l'article 214, paragraphe 2.

*Article 123*

Lignes directrices destinées à faciliter l'exécution des activités de pharmacovigilance

L'Agence établit, en coopération avec les autorités compétentes des États membres et d'autres parties intéressées***, y compris celles visées à l'article 162 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]***: ***[Am. 234]***

a) des lignes directrices en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance, destinées aux autorités compétentes et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché;

***a bis) des lignes directrices destinées aux autorités compétentes nationales concernant l'inclusion effective des patients et des professionnels de la santé dans la collecte de données et la communication des risques liés aux médicaments au sein des activités de pharmacovigilance; [Am. 235]***

b) des lignes directrices scientifiques sur les études d'efficacité postautorisation.

*Article 124*

Rapport sur les tâches de pharmacovigilance

L'Agence publie tous les trois ans un rapport sur l'exécution des tâches de pharmacovigilance par les États membres et l'Agence. Le premier rapport est publié au plus tard [trois ans après la date d'application du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

Chapitre X

~~Médicaments~~***Produits*** homéopathiques et médicaments traditionnels à base de plantes ***[Am. 236]***

Section 1

Dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques

*Article 125*

Enregistrement ou autorisation des ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques ***[Am. 237]***

1. Les États membres veillent à ce que les ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans l'Union soient enregistrés conformément aux articles 126 et 127 ou autorisés conformément à l'article 133, paragraphe 1, sauf lorsque ces ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques sont couverts par un enregistrement ou par une autorisation accordés conformément à la législation nationale jusqu'au 31 décembre 1993. En cas d'enregistrement, le chapitre III, sections 3 et 4, et l'article 38, paragraphes 1, 2 et 3, s'appliquent. ***[Am. 238]***

2. Les États membres mettent en place une procédure d'enregistrement simplifiée, visée à l'article 126, pour les ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques. ***[Am. 239]***

*Article 126*

Procédure d'enregistrement simplifiée des ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques ***[Am. 240]***

1. Les ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques qui remplissent toutes les conditions suivantes peuvent faire l'objet d'une procédure d'enregistrement simplifiée: ***[Am. 241]***

a) ils sont administrés par voie orale ou externe;

b) aucune indication thérapeutique particulière ne figure sur leur étiquetage ou dans toute information y relative; ***[Am. 242 -Ne concerne pas la version française.]***

c) leur degré de dilution est suffisant pour garantir leur sécurité.***[Am. 243 -Ne concerne pas la version française.]***

Aux fins de l'application du point c), le ~~médicament~~***produit homéopathique*** ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie pour les substances actives dont la présence dans un ~~médicament~~***produit*** allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale. ***[Am. 244]***

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 afin de modifier le premier alinéa, point c), de manière à tenir compte des progrès scientifiques.

Les États membres établissent, lors de l'enregistrement, le statut de prescription pour la délivrance du ~~médicament~~***produit*** homéopathique. ***[Am. 245]***

2. Les critères et règles de procédure prévus à l'article 1er, paragraphe 10, point c), à l'article 30, au chapitre III, section 6, et aux articles 191, 195 et 204 s'appliquent mutatis mutandis à la procédure d'enregistrement simplifiée des ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques, à l'exception de la preuve de l'effet thérapeutique. ***[Am. 246]***

*Article 127*

Exigences relatives à la demande d'enregistrement simplifié

La demande d'enregistrement simplifié peut couvrir une série de ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques obtenus à partir de la ou des mêmes souches homéopathiques. À cette demande sont joints les éléments suivants, dans le but de démontrer, en particulier, la qualité pharmaceutique et l'homogénéité des lots de fabrication de ces ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques: ***[Am. 247]***

a) la dénomination scientifique ou toute autre dénomination figurant dans une pharmacopée de la ou des souches homéopathiques avec mention des diverses voies d'administration et formes pharmaceutiques ainsi que du degré de dilution à enregistrer;

b) un dossier décrivant l'obtention et le contrôle de la ou des souches homéopathiques et justifiant leur usage homéopathique, sur la base d'une bibliographie adéquate;

c) le dossier de fabrication et de contrôle pour chaque forme pharmaceutique et une description de la méthode de dilution et de dynamisation;

d) l'autorisation de fabriquer les ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques en question; ***[Am. 248]***

e) les copies des enregistrements ou des autorisations éventuellement obtenus pour les mêmes ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques dans d'autres États membres; ***[Am. 249]***

f) une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire des ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques à enregistrer; ***[Am. 250]***

g) les données concernant la stabilité du ~~médicament~~***produit*** homéopathique. ***[Am. 251]***

*Article 128*

Application de la procédure décentralisée et de la procédure de reconnaissance mutuelle aux ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques ***[Am. 252]***

1. L'article 38, paragraphes 4 et 6, et les articles 39 à 42 et 95 ne s'appliquent pas aux ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques visés à l'article 126. ***[Am. 253]***

2. Le chapitre III, sections 3 à 5, ne s'applique pas aux ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques visés à l'article 133, paragraphe 2. ***[Am. 254].***

*Article 129*

Étiquetage des ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques ***[Am. 255]***

Les ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques, à l'exception de ceux visés à l'article 126, paragraphe 1, doivent être étiquetés conformément aux dispositions du chapitre VI et être identifiés par la mention de leur nature homéopathique en caractères clairs et lisibles. ***[Am. 256]***

*Article 130*

Exigences spécifiques en matière d'étiquetage de certains ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques ***[Am. 257]***

1. L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques visés à l'article 126, paragraphe 1, portent, outre l'indication très apparente «~~médicament~~***produit*** homéopathique», exclusivement les mentions suivantes: ***[Am. 258]***

a) la dénomination scientifique de la ou des souches suivie du degré de dilution en employant les symboles de la pharmacopée utilisée conformément à l'article 4, point 62);

b) le nom et l'adresse du titulaire de l'enregistrement et, le cas échéant, du fabricant;

c) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration;

d) la forme pharmaceutique;

e) la date de péremption en clair (mois, année);

f) la contenance du modèle de vente;

g) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

h) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament;

i) le numéro du lot de fabrication;

j) le numéro d'enregistrement;

k) la mention «~~médicament~~***produit*** homéopathique sans indications thérapeutiques approuvées»; ***[Am. 259]***

l) un avertissement conseillant à l'utilisateur de consulter un médecin si les symptômes persistent.

En ce qui concerne le premier alinéa, point a), si le ~~médicament~~***produit*** homéopathique est composé de deux ou plusieurs souches, l'étiquetage peut indiquer un nom de fantaisie en plus de la dénomination scientifique des souches. ***[Am. 260]***

2. Par dérogation au paragraphe 1, les États membres peuvent exiger le recours à certaines modalités d'étiquetage permettant l'indication:

a) du prix du ~~médicament~~***produit*** homéopathique; ***[Am. 261]***

b) des conditions de remboursement par les organismes de sécurité sociale.

*Article 131*

Publicité pour les ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques ***[Am. 262]***

1. Le chapitre XIII s'applique aux ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques. ***[Am. 263]***

2. Par dérogation au paragraphe 1, l'article 176, paragraphe 1, ne s'applique pas aux ~~médicaments~~***produits*** visés à l'article 126, paragraphe 1. ***[Am. 264]***

Toutefois, seules les informations visées à l'article 130, paragraphe 1, peuvent être utilisées dans la publicité concernant ces ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques. ***[Am. 265]***

*Article 132*

Échange d'informations sur les ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques ***[Am. 266]***

Les États membres se communiquent mutuellement toutes les informations nécessaires pour garantir la qualité et la sécurité des ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans l'Union, notamment celles mentionnées aux articles 202 et 203. ***[Am. 267]***

*Article 133*

Autres exigences applicables aux ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques ***[Am. 268]***

1. Les ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques autres que ceux visés à l'article 126, paragraphe 1, obtiennent une autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 6 et 9 à 14 et sont étiquetés conformément aux dispositions du chapitre VI. ***[Am. 269]***

2. Un État membre peut introduire ou maintenir sur son territoire des règles particulières pour les essais non cliniques et les études cliniques portant sur des ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques autres que ceux visés à l'article 126, paragraphe 1, conformément aux principes et aux particularités de la médecine homéopathique pratiquée dans cet État membre. ***[Am. 270]***

Dans ce cas, l'État membre concerné notifie à la Commission les règles particulières en vigueur.

3. Les dispositions du chapitre IX s'appliquent aux ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques, à l'exception de ceux visés à l'article 126, paragraphe 1. Les dispositions du chapitre XI, du chapitre XII, section 1, et du chapitre XIV s'appliquent aux ~~médicaments~~***produits*** homéopathiques. ***[Am. 271]***

Section 2

Dispositions particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes

*Article 134*

Procédure d'enregistrement simplifiée des médicaments traditionnels à base de plantes

1. Les médicaments à base de plantes qui remplissent toutes les conditions suivantes peuvent faire l'objet d'une procédure d'enregistrement simplifiée (ci-après l'«enregistrement de l'usage traditionnel»):

a) ils ont des indications thérapeutiques exclusivement appropriées à des médicaments traditionnels à base de plantes qui, de par leur composition et leur destination, sont conçus pour et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement;

b) ils sont exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés;

c) il s'agit de préparations administrées par voie orale, externe ou par inhalation;

d) la durée d'usage traditionnel visée à l'article 136, paragraphe 1, point c), est écoulée;

e) les données sur l'usage traditionnel du médicament à base de plantes visées à l'article 136, paragraphe 1, point c), sont suffisantes.

Les données sur l'usage d'un médicament visées au premier alinéa, point e), sont considérées comme suffisantes lorsque le médicament à base de plantes se révèle non nocif dans les conditions d'utilisation spécifiées et que les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament à base de plantes sont plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

2. Nonobstant l'article 4, paragraphe 1, point 64), la présence dans le médicament à base de plantes de vitamines ou de minéraux dont la sécurité est dûment établie n'empêche pas le médicament à base de plantes de pouvoir bénéficier de l'enregistrement conformément au paragraphe 1, pour autant que l'action des vitamines et des minéraux soit accessoire à celle des substances actives à base de plantes pour ce qui concerne la ou les indications thérapeutiques spécifiées revendiquées.

3. Toutefois, lorsque les autorités compétentes estiment qu'un médicament à base de plantes qui remplit les conditions énoncées au paragraphe 1 («médicament traditionnel à base de plantes») répond aux critères d'une autorisation nationale de mise sur le marché conformément à l'article 5 ou d'un enregistrement simplifié conformément à l'article 126, les dispositions de la présente section ne s'appliquent pas.

*Article 135*

Soumission d'une demande pour un médicament traditionnel à base de plantes

1. Le demandeur et le titulaire de l'enregistrement de l'usage traditionnel sont établis dans l'Union.

2. Afin d'obtenir un enregistrement de l'usage traditionnel, le demandeur introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

*Article 136*

Exigences applicables à la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel

1. La demande d'enregistrement de l'usage traditionnel est accompagnée des informations suivantes:

a) les renseignements et documents:

   i) visés aux points 1), 2), 3), 5) à 9), 16) et 17) de l'annexe I;

   ii) les résultats des essais pharmaceutiques visés à l'annexe I;

   iii) le résumé des caractéristiques du produit, sans les renseignements cliniques prévus à l'annexe V;

   iv) en cas d'associations visées à l'article 4, paragraphe 1, point 64), ou à l'article 134, paragraphe 2, les informations visées à l'article 134, paragraphe 1, premier alinéa, point e), relatives à l'association en tant que telle; si les différentes substances actives ne sont pas suffisamment connues, les informations se rapportent également aux différentes substances actives;

b) toute autorisation nationale de mise sur le marché ou tout enregistrement déjà délivré(e) au demandeur dans un autre État membre ou dans un pays tiers en vue de la mise sur le marché du médicament à base de plantes et les détails de toute décision de refus d'octroyer une autorisation nationale de mise sur le marché ou un enregistrement dans l'Union ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision;

c) les éléments bibliographiques ou rapports d'expert établissant que le médicament à base de plantes ou un médicament équivalent est d'un usage médical au moins trentenaire avant la date de la demande, dont au moins 15 ans dans l'Union;

d) une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert ainsi que, en cas de demande complémentaire de l'autorité compétente de l'État membre, les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité du médicament à base de plantes.

Aux fins de l'application du premier alinéa, point c), sur la demande de l'État membre auquel la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel a été présentée, le groupe de travail sur les médicaments à base de plantes émet un avis sur la validité des données attestant l'ancienneté de l'usage visée au premier alinéa, point c), du médicament à base de plantes ou du médicament à base de plantes équivalent. L'État membre transmet les documents pertinents à l'appui du dossier soumis au groupe de travail.

Aux fins de l'application du premier alinéa, point d), si les différentes substances actives ne sont pas suffisamment connues, les données visées au premier alinéa, point a) iv), se rapportent également aux différentes substances actives.

L'annexe II s'applique mutatis mutandis aux renseignements et documents visés au premier alinéa, point a).

2. L'usage médical au moins trentenaire visé au paragraphe 1, premier alinéa, point c), est démontré même si la mise sur le marché du médicament à base de plantes n'a pas été fondée sur une autorisation de mise sur le marché spécifique. Il est également établi si le nombre des composants du médicament à base de plantes ou leur dosage a été réduit au cours de la période de 30 ans visée au présent paragraphe.

3. Lorsque le médicament à base de plantes est utilisé dans l'Union depuis moins de 15 ans, mais qu'il peut par ailleurs bénéficier d'un enregistrement de l'usage traditionnel conformément au paragraphe 1, l'autorité compétente de l'État membre où la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel a été déposée renvoie la demande relative au médicament traditionnel à base de plantes au groupe de travail sur les médicaments à base de plantes et fournit les documents pertinents à l'appui du dossier soumis au groupe de travail.

Le groupe de travail sur les médicaments à base de plantes examine si les critères autres que la période d'utilisation transitoire pour l'enregistrement de l'usage traditionnel, visés à l'article 134, sont respectés. Si le groupe de travail sur les médicaments à base de plantes l'estime possible, il établit une monographie de plantes médicinales de l'Union telle qu'elle est prévue à l'article 141, paragraphe 3, dont l'autorité compétente de l'État membre tient dûment compte lorsqu'elle prend sa décision finale sur la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel.

*Article 137*

Application de la reconnaissance mutuelle aux médicaments traditionnels à base de plantes

1. Le chapitre III, sections 3 à 5, s'applique mutatis mutandis aux enregistrements de l'usage traditionnel délivrés conformément à l'article 134, à condition:

a) qu'une monographie de plantes médicinales de l'Union ait été établie conformément à l'article 141, paragraphe 3; ou

b) que le médicament traditionnel à base de plantes soit composé de substances végétales, de préparations à base de plantes ou d'associations de celles-ci inscrites sur la liste visée à l'article 139.

2. En ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes non couverts par le paragraphe 1, l'autorité compétente de chaque État membre, lorsqu'elle évalue une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel, tient dûment compte des enregistrements délivrés par l'autorité compétente d'un autre État membre conformément à la présente section.

*Article 138*

Refus d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes

1. L'enregistrement de l'usage traditionnel est refusé si la demande n'est pas conforme aux articles 134, 135 et 136 ou si au moins l'une des conditions suivantes est remplie:

a) la composition qualitative ou quantitative ne correspond pas à celle qui est déclarée;

b) les indications thérapeutiques ne sont pas conformes aux conditions établies à l'article 134;

c) le médicament traditionnel à base de plantes pourrait être nocif dans les conditions normales d'utilisation;

d) les données sur l'usage traditionnel sont insuffisantes, en particulier si les effets pharmacologiques ou l'efficacité ne sont pas plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience;

e) la qualité pharmaceutique n'est pas démontrée de manière satisfaisante.

2. Les autorités compétentes des États membres notifient au demandeur, à la Commission et à toute autorité compétente de l'État membre qui en fait la demande toute décision de refus d'enregistrement de l'usage traditionnel qu'elles ont prise et les raisons de ce refus.

*Article 139*

Liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et des associations de celles-ci

1. La Commission adopte des actes d'exécution afin d'établir une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et des associations de celles-ci à utiliser dans les médicaments traditionnels à base de plantes, en tenant compte du projet de liste élaboré par le groupe de travail sur les médicaments à base de plantes. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2. Cette liste contient, au regard de chaque substance végétale, l'indication thérapeutique, le dosage spécifié et la posologie, la voie d'administration et toute autre information nécessaire pour une utilisation sûre de la substance végétale comme médicament traditionnel à base de plantes.

2. Si une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel concerne une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de celles-ci inscrites sur la liste visée au paragraphe 1, les données visées à l'article 136, paragraphe 1, points b), c) et d), ne sont pas nécessaires et l'article 138, paragraphe 1, points c) et d), ne s'applique pas.

3. Si une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de celles-ci ne figure plus sur la liste visée au paragraphe 1, les enregistrements de médicaments à base de plantes contenant cette substance, délivrés au titre du paragraphe 2, sont retirés à moins que les renseignements et documents visés à l'article 136, paragraphe 1, ne soient présentés dans les trois mois.

*Article 140*

Autres exigences applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes

1. L'article 1er, paragraphe 5, points a) et b), l'article 1er, paragraphe 10, point c), les articles 6 à 8, 29, 30, 44, 46, 90 et 155, l'article 188, paragraphes 1 et 11, les articles 191, 195, 196 et 198, l'article 199, paragraphe 2, et les articles 202, 203 et 204 ainsi que les chapitres IX et XI de la présente directive ainsi que la directive 2003/94/CE de la Commission ([51]) s'appliquent, mutatis mutandis, aux enregistrements de l'usage traditionnel délivrés en vertu de la présente section.

2. Outre les exigences prévues aux articles 63 à 66, 70 à 79 et à l'annexe IV, l'étiquetage et la notice d'un médicament traditionnel à base de plantes comportent une mention indiquant:

a) que le produit est un médicament traditionnel à base de plantes à utiliser pour une ou des indication(s) thérapeutique(s) spécifiée(s) sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage; et

([51]) Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (JO L 262 du 14.10.2003, p. 22).

b) que l'utilisateur est invité à consulter un médecin ou un professionnel de la santé qualifié si les symptômes persistent pendant l'utilisation du médicament traditionnel à base de plantes ou si des effets indésirables ~~non mentionnés dans la notice~~ se produisent***; et [Am. 272]***

***b bis) que l'utilisateur consulte un médecin ou un praticien de la santé qualifié pour obtenir des informations sur d'éventuelles contre-indications ou interactions pharmacologiques avec d'autres médicaments. [Am. 273]***

Un État membre peut demander que l'étiquetage et la notice mentionnent également la nature de la tradition en question.

3. Outre les exigences énoncées au chapitre XIII, toute publicité pour un médicament traditionnel à base de plantes enregistré en vertu de la présente section contient la mention suivante: médicament traditionnel à base de plantes à utiliser pour une ou des indication(s) thérapeutique(s) spécifiée(s) sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage. ***Pour plus d'informations, consultez un professionnel de santé. [Am. 274]***

*Article 141*

Groupe de travail sur les médicaments à base de plantes

1. Un groupe de travail sur les médicaments à base de plantes est institué conformément à l'article 142 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]. Ce groupe de travail relève de l'Agence et est doté des compétences suivantes:

a) en ce qui concerne les enregistrements de l'usage traditionnel, il est chargé:

   i) d'accomplir les tâches découlant de l'article 136, paragraphes 1 et 3;

   ii) d'accomplir les tâches découlant de l'article 137;

   iii) d'élaborer un projet de liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et des associations de celles-ci conformément à l'article 139, paragraphe 1;

   iv) d'établir des monographies de l'Union pour les médicaments traditionnels à base de plantes conformément au paragraphe 3;

b) en ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché de médicaments à base de plantes, il a pour tâche d'établir les monographies de plantes médicinales de l'Union pour les médicaments à base de plantes conformément au paragraphe 3;

c) en ce qui concerne les saisines de l'Agence au titre du chapitre III, section 5, ou de l'article 95, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes visés à l'article 134, il est chargé d'accomplir les tâches mentionnées à l'article 41;

d) lorsque l'Agence est saisie, en vertu du chapitre III, section 5, ou de l'article 95, d'une question concernant des médicaments contenant des substances végétales autres que les médicaments à usage traditionnel, il est chargé de donner, le cas échéant, un avis sur la substance végétale.

La coordination appropriée avec le comité des médicaments à usage humain est assurée par une procédure qui sera mise en place par le directeur exécutif de l'Agence conformément à l'article 145, paragraphe 10, du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé].

2. Chaque État membre nomme, pour une période de trois ans renouvelable, un membre et un suppléant au groupe de travail sur les médicaments à base de plantes.

Les suppléants représentent les membres et votent à leur place en leur absence. Les membres et les suppléants sont choisis en fonction de leur rôle et de leur expérience dans l'évaluation des médicaments à base de plantes et représentent les autorités compétentes des États membres.

Les membres du groupe de travail sur les médicaments à base de plantes peuvent être accompagnés d'experts compétents dans des domaines scientifiques ou techniques particuliers.

3. Le groupe de travail sur les médicaments à base de plantes établit les monographies de plantes médicinales de l'Union pour les médicaments à base de plantes en ce qui concerne la demande présentée conformément à l'article 13, ainsi que pour les médicaments traditionnels à base de plantes.

Lorsque les monographies de plantes médicinales de l'Union ont été établies, elles sont prises en compte par les autorités compétentes des États membres lors de l'examen d'une demande. Lorsqu'aucune monographie de plantes médicinales de l'Union n'a encore été établie, il est possible de se référer à d'autres monographies, publications ou données appropriées.

Dès l'établissement d'une nouvelle monographie de plantes médicinales de l'Union, le titulaire de l'enregistrement de l'usage traditionnel détermine s'il est nécessaire de modifier le dossier d'enregistrement en conséquence. Le titulaire de l'enregistrement de l'usage traditionnel notifie toute modification éventuelle à l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Les monographies de plantes médicinales sont publiées.

4. Les dispositions de l'article 146, paragraphes 3 à 5, du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] applicables au groupe de travail s'appliquent mutatis mutandis au groupe de travail sur les médicaments à base de plantes.

5. Le groupe de travail sur les médicaments à base de plantes établit son règlement intérieur.

## Chapitre XI

## Fabrication et importation

### Section 1

### Fabrication et importation des médicaments

#### *Article 142*

#### Autorisation de fabrication

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments sur leur territoire soit soumise à autorisation (ci-après l'«autorisation de fabrication»). Cette autorisation de fabrication est requise même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation.

2. L'autorisation de fabrication visée au paragraphe 1 est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation.

3. Par dérogation au paragraphe 2, l'autorisation de fabrication n'est pas exigée pour:

a) les préparations, divisions, changements de conditionnement ou de présentation, dans la mesure où ces opérations sont exécutées, uniquement en vue de la délivrance au détail ***et aux hôpitaux***, par des pharmaciens dans une officine ou par d'autres personnes légalement autorisées dans les États membres à effectuer lesdites opérations; ou ***[Am. 275]***

b) les sites décentralisés effectuant des étapes de fabrication ou d'essai sous la responsabilité de la personne qualifiée d'un site central visé à l'article 151, paragraphe 3.

4. Une autorisation de fabrication est également exigée pour les importations de médicaments en provenance de pays tiers dans un État membre.

Le présent chapitre et l'article 195, paragraphe 5, et l'article 198 s'appliquent aux importations de médicaments en provenance de pays tiers.

5. Les États membres enregistrent les informations relatives aux autorisations de fabrication visées au paragraphe 1 dans la base de données de l'Union visée à l'article 188, paragraphe 15.

#### *Article 143*

#### Exigences applicables à une autorisation de fabrication

1. Afin d'obtenir une autorisation de fabrication, le demandeur introduit, par voie électronique, une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Cette demande comporte les renseignements suivants:

a) les médicaments qui seront fabriqués et importés, ainsi que leurs formes pharmaceutiques, les opérations de fabrication qui seront effectuées, ainsi que le lieu où l'activité aura lieu;

b) la preuve que les demandeurs disposent, pour la fabrication ou l'importation des médicaments, des locaux, des équipements techniques et des possibilités de contrôle, appropriés et suffisants, répondant aux exigences légales que l'État membre concerné prévoit, tant du point de vue de la fabrication et du contrôle que de la conservation des médicaments, dans le respect des dispositions de l'article 8;

c) la preuve que les demandeurs disposent d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 151;

d) l'indication du fait que le site est ou non le site central responsable de la supervision des sites décentralisés.

2. Le demandeur fournit, dans sa demande, les renseignements justificatifs par voie électronique.

*Article 144*

Octroi d'une autorisation de fabrication

1. Les représentants officiels de l'autorité compétente de l'État membre concerné procèdent à une inspection pour s'assurer de l'exactitude des renseignements figurant dans la demande présentée conformément à l'article 143.

Lorsque l'exactitude des renseignements fournis est confirmée conformément au premier alinéa et au plus tard 90 jours après la réception de la demande présentée conformément à l'article 143, l'autorité compétente de l'État membre octroie ou refuse l'autorisation de fabrication.

2. Afin de garantir que les renseignements visés à l'article 143 sont dûment fournis, l'autorité compétente de l'État membre peut subordonner l'octroi d'une autorisation de fabrication à certaines conditions.

Pour les sites centraux, l'autorisation de fabrication comprend, pour chaque site décentralisé, une confirmation écrite du fait que le fabricant du médicament a vérifié la conformité du site décentralisé avec les principes de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 160 en procédant à des audits réguliers conformément à l'article 147, paragraphe 1, premier alinéa, point f).

3. L'autorisation de fabrication ne s'applique qu'aux médicaments, aux formes pharmaceutiques, aux opérations de fabrication et aux locaux indiqués dans la demande, ainsi qu'aux locaux du site central correspondant lorsque des activités décentralisées de fabrication ou d'essai sont menées dans des sites décentralisés enregistrés conformément à l'article 148.

*Article 145*

Modification de l'autorisation de fabrication

Si le titulaire de l'autorisation de fabrication demande une modification de l'un des renseignements visés à l'article 143, paragraphe 1, deuxième alinéa, l'autorité compétente de l'État membre modifie l'autorisation de fabrication au plus tard 30 jours après cette demande. Dans des cas exceptionnels, ce délai peut être prorogé jusqu'à 90 jours.

*Article 146*

Demande d'informations complémentaires

L'autorité compétente de l'État membre peut exiger du demandeur des informations complémentaires sur les renseignements fournis en application de l'article 143, paragraphe 1, ainsi que sur la personne qualifiée visée à l'article 151. Lorsque l'autorité compétente de l'État membre formule une telle demande, les délais visés à l'article 144, paragraphe 1, deuxième alinéa, et à l'article 145 sont suspendus jusqu'à ce que les informations complémentaires aient été fournies.

*Article 147*

Obligations du titulaire de l'autorisation de fabrication

1. Les États membres veillent à ce que les titulaires d'autorisations de fabrication:

a) disposent du personnel répondant aux exigences légales prévues par l'État membre tant du point de vue de la fabrication que des contrôles;

b) ne cèdent les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché qu'en conformité avec la législation des États membres;

c) informent préalablement l'autorité compétente de l'État membre de toute modification qu'ils désireraient apporter à l'un des renseignements fournis en application de l'article 143;

d) permettent aux représentants officiels de l'autorité compétente de l'État membre d'accéder, à tout moment, à leurs locaux et, lorsque des sites exercent des activités de fabrication ou d'essai en liaison avec un site central dans le site décentralisé, aux locaux du site central ou des sites décentralisés;

e) permettent aux personnes qualifiées visées à l'article 151 d'exercer leurs fonctions, le cas échéant également dans des sites décentralisés, par exemple en mettant à leur disposition toutes les ressources nécessaires;

f) se conforment, dans tout site concerné et à tout moment, aux principes de bonnes pratiques de fabrication des médicaments;

g) utilisent uniquement des substances actives fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et distribuées conformément aux bonnes pratiques de distribution des substances actives;

h) informent immédiatement l'autorité compétente de l'État membre et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'ils obtiennent des informations selon lesquelles des médicaments entrant dans le champ d'application de leur autorisation de fabrication sont falsifiés ou soupçonnés de l'être, quelle que soit la manière dont les médicaments ont été distribués;

i) vérifient que les fabricants, les importateurs ou les distributeurs auprès desquels ils obtiennent des substances actives sont enregistrés auprès de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ils sont établis; et

j) vérifient l'authenticité et la qualité des substances actives et des excipients.

***j bis) utilisent un système approprié de traitement des eaux usées; [Am. 276]***

***j ter) respectent les mesures pertinentes d'atténuation des risques définies conformément à l'article 22. [Am. 277]***

En ce qui concerne le premier alinéa, point c), l'autorité compétente de l'État membre est, en tout état de cause, immédiatement informée du remplacement inopiné de la personne qualifiée visée à l'article 143, paragraphe 1, point c), et à l'article 151.

Aux fins de l'application des points f) et g), les titulaires d'autorisations de fabrication vérifient que le fabricant et les distributeurs des substances actives se conforment respectivement aux bonnes pratiques de fabrication et aux bonnes pratiques de distribution, en réalisant des audits sur les sites de fabrication et de distribution du fabricant et des distributeurs des substances actives. Les titulaires d'autorisations de fabrication vérifient cette conformité soit par eux-mêmes, soit par l'intermédiaire d'une entité agissant en leur nom dans le cadre d'un contrat.

2. Le titulaire de l'autorisation de fabrication s'assure que les excipients peuvent être utilisés dans des médicaments en déterminant les bonnes pratiques de fabrication appropriées sur la base d'une évaluation formalisée du risque.

3. Le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les bonnes pratiques de fabrication appropriées, déterminées conformément au paragraphe 2, soient appliquées. Le titulaire de l'autorisation de fabrication documente les mesures prises conformément aux paragraphes 1 et 2.

*Article 148*

Processus d'enregistrement et d'inscription des sites décentralisés

1. Le titulaire de l'autorisation de fabrication du site central enregistre tous ses sites décentralisés conformément aux dispositions du présent article.

2. Le titulaire de l'autorisation de fabrication du site central demande à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le site décentralisé est établi d'enregistrer le site décentralisé.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne peut commencer l'activité sur le site décentralisé en liaison avec le site central que lorsque le site décentralisé est enregistré dans la base de données de l'Union visée à l'article 188, paragraphe 15, et que le lien est établi dans la base de données avec l'autorisation du site central correspondant par l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le site décentralisé est situé.

4. L'autorité compétente de l'État membre dans lequel le site décentralisé est établi est responsable, conformément à l'article 188, de la surveillance des activités de fabrication et d'essai menées sur le site décentralisé.

5. Aux fins de l'application du paragraphe 2, le titulaire de l'autorisation de fabrication du site central soumet un formulaire d'enregistrement comprenant au moins les informations suivantes:

a) le nom ou la raison sociale et le siège social du site décentralisé et une preuve de l'établissement dans l'Union;

b) les médicaments qui font l'objet des étapes de fabrication ou d'essai dans le site décentralisé, y compris les activités de fabrication ou d'essai à réaliser pour ces médicaments;

c) les informations relatives aux locaux du site décentralisé et aux équipements techniques nécessaires à l'exercice des activités concernées;

d) la référence à l'autorisation de fabrication du site central;

e) la confirmation écrite visée à l'article 144, paragraphe 2, deuxième alinéa, selon laquelle le fabricant du médicament a vérifié la conformité du site décentralisé avec les principes de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 160 en procédant à des audits.

6. L'autorité compétente de l'État membre qui assure la surveillance du site décentralisé en application du paragraphe 4 peut décider de procéder à une inspection telle que visée à l'article 188, paragraphe 1, premier alinéa, point a). Dans ce cas, cette autorité compétente coopère avec l'autorité compétente de l'État membre responsable de la surveillance du site central.

7. À la suite de l'enregistrement du site décentralisé en application du paragraphe 2, le titulaire de l'autorisation de fabrication du site central inscrit le site décentralisé enregistré dans l'autorisation de fabrication du site central.

8. L'autorité compétente de l'État membre qui assure la surveillance du site décentralisé en application du paragraphe 4 coopère avec les autorités compétentes chargées de la surveillance des activités de fabrication ou d'essai en vertu d'autres actes de l'Union en ce qui concerne les points suivants:

a) les médicaments fabriqués dans un site décentralisé, dont les étapes de fabrication ou d'essai impliquent l'utilisation de matières premières, de médicaments régis par d'autres actes juridiques pertinents de l'Union ou de médicaments destinés à être associés à des dispositifs médicaux;

b) lorsque des activités spécifiques de fabrication ou d'essai sont appliquées aux médicaments contenant des SoHO, consistant en de telles substances ou issus de telles substances, pour lesquels des activités spécifiques de fabrication ou d'essai sont appliquées au sein d'un site décentralisé qui est également autorisé en vertu du [règlement SoHO].

9. Le cas échéant, les autorités compétentes de l'État membre qui assure la surveillance du site central et des sites décentralisés ~~peuvent se concerter~~***se concertent*** avec l'autorité compétente de l'État membre responsable de la surveillance de l'autorisation de mise sur le marché. ***[Am. 278]***

*Article 149*

Conditions applicables aux dispositifs de sécurité

1. Les dispositifs de sécurité visés à l'annexe IV ne sont ni retirés ni recouverts, partiellement ou totalement, sauf dans le cas où les conditions ci-après sont remplies:

a) le titulaire de l'autorisation de fabrication vérifie, avant de retirer ou de recouvrir partiellement ou totalement ces dispositifs de sécurité, que le médicament concerné est authentique et qu'il n'a pas subi de manipulation illicite;

b) le titulaire de l'autorisation de fabrication respecte l'annexe IV en remplaçant ces dispositifs de sécurité par des dispositifs de sécurité équivalents pour ce qui est de la possibilité de vérifier l'authenticité du médicament, d'identifier le médicament et d'apporter la preuve de manipulation illicite du médicament. Ce remplacement est effectué sans ouvrir le conditionnement primaire.

Les dispositifs de sécurité sont considérés comme équivalents si:

i) ils répondent aux exigences fixées dans les actes délégués adoptés en vertu de l'article 67, paragraphe 2; et

ii) ils permettent de vérifier l'authenticité des médicaments et d'identifier les médicaments, avec la même efficacité, et d'apporter la preuve de manipulation illicite des médicaments;

c) le remplacement des dispositifs de sécurité est effectué conformément aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments; et

d) le remplacement des dispositifs de sécurité est soumis au contrôle de l'autorité compétente de l'État membre.

2. Les titulaires d'autorisations de fabrication, y compris ceux exerçant les activités visées au paragraphe 1, sont considérés comme des producteurs et sont dès lors tenus responsables des préjudices causés dans les cas et les conditions prévus par la directive 85/374/CEE.

*Article 150*

Médicaments potentiellement falsifiés

1. Par dérogation à l'article 1er, paragraphe 2, et sans préjudice du chapitre XII, section 1, les États membres prennent les mesures nécessaires en vue de s'assurer que les médicaments qui sont introduits dans l'Union mais ne sont pas destinés à être mis sur le marché de l'Union ne sont pas mis en circulation s'il y a suffisamment d'éléments permettant de soupçonner une falsification de ces médicaments.

2. Les États membres organisent des réunions auxquelles participent des organisations de patients et de consommateurs et, si nécessaire, des agents des services répressifs des États membres, de manière à communiquer des informations publiques sur les actions entreprises dans le domaine de la prévention et de la répression pour lutter contre la falsification de médicaments.

3. Afin d'établir les mesures nécessaires visées au paragraphe 1, la Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 afin de compléter le paragraphe 1 en précisant les critères à prendre en considération et les vérifications à effectuer lors de l'évaluation de la falsification potentielle des médicaments qui sont introduits dans l'Union mais qui ne sont pas destinés à être mis sur le marché.

*Article 151*

Disponibilité d'une personne qualifiée

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que le titulaire de l'autorisation de fabrication dispose de façon permanente et continue d'au moins une personne qualifiée résidant et opérant dans l'Union, conformément aux conditions prévues à l'article 152, responsable notamment de l'exécution des obligations indiquées à l'article 153.

2. Un titulaire de l'autorisation de fabrication qui est une personne physique et qui remplit personnellement les conditions fixées à l'annexe III peut assumer la responsabilité visée au paragraphe 1.

3. Lorsque l'autorisation de fabrication est accordée à un site central indiqué dans la demande en application de l'article 144, paragraphe 3, la personne qualifiée visée au paragraphe 1 est également responsable de l'exécution des obligations indiquées à l'article 153, paragraphe 4, en ce qui concerne les sites décentralisés.

*Article 152*

Qualification de la personne qualifiée

1. Les États membres veillent à ce que la personne qualifiée visée à l'article 151 satisfasse aux conditions de qualification visées à l'annexe III.

2. Le titulaire de l'autorisation de fabrication et la personne qualifiée veillent à ce que l'expérience pratique acquise soit adaptée aux types de produits à certifier.

3. L'autorité compétente de l'État membre peut établir des procédures administratives appropriées pour vérifier qu'une personne qualifiée visée au paragraphe 1 satisfait aux conditions visées à l'annexe III.

*Article 153*

Responsabilités de la personne qualifiée

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la personne qualifiée visée à l'article 151, sans préjudice de ses relations avec le titulaire de l'autorisation de fabrication, ait la responsabilité, sous réserve des procédures visées à l'article 154, de veiller aux points suivants:

a) dans le cas de médicaments fabriqués dans l'État membre concerné, chaque lot de fabrication de médicaments a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur dans cet État membre et dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché;

b) dans le cas de médicaments importés de pays tiers, même si la fabrication a été effectuée dans l'Union, chaque lot de fabrication importé a fait l'objet, dans un État membre, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou contrôles nécessaires pour assurer la qualité des médicaments dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

La personne qualifiée visée à l'article 151 veille, dans le cas de médicaments destinés à être mis sur le marché dans l'Union, à ce que les dispositifs de sécurité visés à l'annexe IV aient été apposés sur l'emballage.

Les lots de médicaments ayant fait l'objet des contrôles visés au premier alinéa, point b), dans un État membre sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont mis sur le marché dans un autre État membre, accompagnés des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée.

2. Dans le cas de médicaments importés d'un pays tiers, lorsque des arrangements appropriés sont intervenus entre l'Union et le pays exportateur garantissant que le fabricant applique des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prescrites par l'Union, et que les contrôles prévus au paragraphe 1, premier alinéa, point b), ont été effectués dans le pays exportateur, la personne qualifiée peut être relevée de la responsabilité de la réalisation de ces contrôles.

3. Dans tous les cas, et notamment lorsque les médicaments sont livrés à la vente, la personne qualifiée atteste, dans un registre ou format équivalent prévu à cet effet, que chaque lot de fabrication répond aux dispositions du présent article. Ledit registre ou format équivalent est tenu à jour au cours des opérations effectuées et mis à la disposition des représentants officiels de l'autorité compétente de l'État membre pendant une période respectant les dispositions de l'État membre concerné et au moins pendant une période de cinq ans.

4. Aux fins de l'application de l'article 151, paragraphe 3, la personne qualifiée est tenue, en outre:

a) de contrôler que les activités de fabrication ou d'essai menées sur les sites décentralisés respectent les principes de bonnes pratiques de fabrication pertinentes visées à l'article 160 et sont conformes à l'autorisation de mise sur le marché;

b) de fournir une confirmation écrite telle que visée à l'article 144, paragraphe 2, second alinéa;

c) de notifier à l'autorité compétente de l'État membre où le site décentralisé est établi un inventaire des changements qui ont eu lieu concernant les informations fournies dans le formulaire d'enregistrement soumis en application de l'article 148, paragraphe 5.

Tout changement susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des médicaments qui sont fabriqués ou font l'objet d'essais sur le site décentralisé doit être immédiatement notifié.

La Commission est habilitée à adopter un acte délégué conformément à l'article 215 afin de compléter le premier alinéa, point c), en précisant la notification effectuée par la personne qualifiée.

*Article 154*

Code de conduite professionnel

1. Les États membres veillent à l'exécution des obligations des personnes qualifiées visées à l'article 151, soit en appliquant des mesures administratives appropriées, soit en soumettant ces personnes à un code de conduite professionnel.

2. Les États membres peuvent prévoir la suspension temporaire d'une personne qualifiée visée à l'article 151 dès l'ouverture d'une procédure administrative ou disciplinaire à son encontre pour manquement à ses obligations énoncées à l'article 153.

*Article 155*

Certificat d'exportation d'un médicament

1. À la demande du fabricant, de l'exportateur ou des autorités compétentes d'un pays tiers importateur, les États membres certifient qu'un fabricant de médicaments possède une autorisation de fabrication. Lorsqu'ils délivrent ces certificats, les États membres:

a) respectent les dispositions administratives en vigueur de l'Organisation mondiale de la santé;

b) fournissent, pour les médicaments destinés à l'exportation déjà autorisés sur leur territoire, le résumé des caractéristiques du produit, tel qu'ils l'ont approuvé conformément à l'article 43.

2. Lorsque le fabricant ne possède pas une autorisation de mise sur le marché, il fournit aux autorités compétentes pour délivrer le certificat visé au paragraphe 1 une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible.

Section 2

Fabrication, importation et distribution de substances actives

*Article 156*

Fabrication de substances actives

Aux fins de la présente directive, la fabrication de substances actives utilisées dans le processus de fabrication d'un médicament comprend la fabrication complète ou partielle ou l'importation d'une substance active, ainsi que les opérations de division, de conditionnement ou de présentation préalables à son incorporation dans un médicament, y compris le reconditionnement ou le réétiquetage, tels qu'effectués par un distributeur de substances actives.

*Article 157*

Enregistrement des importateurs, des fabricants et des distributeurs de substances actives

1. Les importateurs, les fabricants et les distributeurs de substances actives qui sont établis dans l'Union enregistrent leur activité auprès de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ils sont établis.

2. Le formulaire d'enregistrement, à fournir par voie électronique, comprend, au minimum, les renseignements suivants:

a) le nom ou la raison sociale et le domicile ou le siège social;

b) les substances actives à importer, à fabriquer ou à distribuer;

c) les informations relatives aux locaux et aux équipements techniques utilisés dans le cadre de leur activité.

3. Les personnes visées au paragraphe 1 fournissent, par voie électronique, le formulaire d'enregistrement à l'autorité compétente de l'État membre au moins 60 jours avant la date prévue pour le commencement de leur activité.

4. L'autorité compétente de l'État membre peut, sur la base d'une évaluation des risques, décider de procéder à une inspection. Si l'autorité compétente de l'État membre notifie au demandeur, dans les 60 jours suivant la réception du formulaire d'enregistrement, qu'une inspection sera effectuée, le demandeur ne peut pas commencer son activité avant que l'autorité compétente de l'État membre ne lui ait notifié qu'il peut le faire. Si, dans les 60 jours suivant la réception du formulaire d'enregistrement, l'autorité compétente de l'État membre n'a pas notifié au demandeur qu'une inspection sera effectuée, le demandeur peut commencer son activité.

5. Tous les ans, les personnes visées au paragraphe 1 communiquent, par voie électronique, à l'autorité compétente de l'État membre un inventaire des changements qui ont eu lieu concernant les renseignements fournis dans le formulaire d'enregistrement. Tout changement susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des substances actives fabriquées, importées ou distribuées doit être immédiatement notifié.

6. L'autorité compétente de l'État membre enregistre les renseignements fournis conformément au paragraphe 2 dans la base de données de l'Union visée à l'article 188, paragraphe 15.

*Article 158*

Conditions d'importation des substances actives

1. Les États membres prennent les mesures nécessaires pour veiller à ce que la fabrication, l'importation et la distribution sur leur territoire de substances actives, y compris celles qui sont destinées à l'exportation, soient conformes aux principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution des substances actives indiqués dans les actes délégués adoptés conformément à l'article 160.

2. Les substances actives ne peuvent être importées que si les conditions suivantes sont remplies:

a) les substances actives ont été fabriquées conformément à des principes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalents à ceux établis par l'Union en vertu de l'article 160; et

b) les substances actives sont accompagnées d'une confirmation écrite de l'autorité compétente du pays tiers exportateur attestant:

   i) que les principes de bonnes pratiques de fabrication applicables au site de fabrication qui fabrique la substance active exportée sont au moins équivalents à ceux établis par l'Union en vertu de l'article 160;

   ii) que le site de fabrication concerné fait l'objet de contrôles réguliers, stricts et transparents et de mesures efficaces d'exécution des bonnes pratiques de fabrication, y compris d'inspections répétées et inopinées, garantissant une protection de la santé publique au moins équivalente à celle assurée par l'Union; et

   iii) que, dans le cas où une non-conformité serait constatée, les informations relatives à cette constatation sont communiquées dans les meilleurs délais à l'Union par le pays tiers exportateur.

3. Les conditions visées au paragraphe 2, point b), ne s'appliquent pas si le pays exportateur figure sur la liste visée à l'article 159, paragraphe 2.

4. Toute autorité compétente d'un État membre peut déroger aux conditions énoncées au paragraphe 2, point b), pour une période n'excédant pas la validité du certificat de bonnes pratiques de fabrication délivré conformément à l'article 188, paragraphe 13, lorsqu'un site fabriquant une substance active destinée à l'exportation a été inspecté par l'autorité compétente d'un État membre et s'est révélé conforme aux principes de bonnes pratiques de fabrication établis en vertu de l'article 160.

*Article 159*

Substances actives importées de pays tiers

1. À la demande d'un pays tiers, la Commission évalue si le cadre réglementaire dudit pays applicable aux substances actives exportées vers l'Union ainsi que les activités de contrôle et d'exécution respectives garantissent un niveau de protection de la santé publique équivalent à celui apporté par l'Union.

L'évaluation revêt la forme d'un passage en revue des documents concernés fournis par voie électronique et, à moins que des arrangements visés à l'article 153, paragraphe 2, ne soient en place, qui couvrent ce domaine d'activité, cette évaluation inclut un examen sur place du cadre réglementaire du pays tiers et, si nécessaire, l'observation d'inspection d'un ou de plusieurs des sites de fabrication de substances actives du pays tiers.

2. Sur la base de l'évaluation visée au paragraphe 1, la Commission peut adopter des actes d'exécution afin d'inscrire le pays tiers sur une liste et d'appliquer les exigences énoncées au deuxième alinéa. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 214, paragraphe 2.

Lorsqu'elle procède à l'évaluation du pays tiers en application du paragraphe 1, la Commission tient compte des éléments suivants:

a) les règles du pays concernant les bonnes pratiques de fabrication;

b) la régularité des inspections visant à vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication;

c) l'efficacité de l'exécution des bonnes pratiques de fabrication;

d) la régularité et la rapidité des informations fournies par le pays tiers concernant les fabricants de substances actives qui ne satisfont pas aux exigences.

3. La Commission vérifie régulièrement si les conditions énoncées au paragraphe 1 sont satisfaites. La première vérification a lieu dans les trois ans suivant l'inscription du pays tiers sur la liste visée au paragraphe 2.

4. La Commission procède à l'évaluation et à la vérification visées respectivement aux paragraphes 1 et 3 en coopération avec l'Agence et les autorités compétentes des États membres.

Section 3

Principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution

*Article 160*

Règles applicables aux médicaments et aux substances actives

La Commission ~~adopte~~***est habilitée à adopter*** des actes ~~d'exécution~~***délégués*** conformément à l'article ~~214, paragraphe 2,~~***215*** afin de compléter la présente directive en ~~établissant~~***précisant***: ***[Am. 279]***

a) les principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution des médicaments, complétés, le cas échéant, par des mesures spécifiques applicables notamment aux formes pharmaceutiques, aux médicaments ou aux activités de fabrication conformes aux principes de bonne fabrication;

b) les principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution des substances actives.

***b bis) les mesures visant à réduire l'incidence négative sur l'environnement de la fabrication de médicaments. [Am. 280]***

Le cas échéant, ces principes sont précisés en cohérence avec les principes de bonnes pratiques établis au titre de tout autre cadre juridique de l'Union.

*Article 161*

Règles applicables aux excipients

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 afin de compléter la présente directive en ce qui concerne l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients visées à l'article 147, paragraphe 2. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité appropriés, ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients, et de précédents cas de défauts de qualité.

Chapitre XII

Distribution en gros et vente à distance

Section 1

Distribution en gros et courtage de médicaments

*Article 162*

Distribution en gros de médicaments

1. Sans préjudice de l'article 5, les États membres prennent toute mesure utile pour que ne soient distribués sur leur territoire que des médicaments pour lesquels une autorisation de mise sur le marché conforme au droit de l'Union a été octroyée.

2. Dans le cas de la distribution en gros, y compris la conservation, les médicaments sont couverts soit par une autorisation centralisée de mise sur le marché, soit par une autorisation nationale de mise sur le marché.

3. Les distributeurs qui ont l'intention d'importer un médicament d'un autre État membre en informent le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ledit médicament sera importé.

4. Dans le cas des médicaments couverts par une autorisation nationale de mise sur le marché, la notification visée au paragraphe 3 à l'autorité compétente de l'État membre est sans préjudice des autres procédures prévues par la législation de cet État membre et du paiement d'une redevance à l'autorité compétente pour l'examen de la notification.

5. Dans le cas des médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché, le distributeur soumet la même notification visée au paragraphe 3 à l'Agence qui sera chargée de vérifier que les conditions prévues par la législation de l'Union relative aux médicaments et par les autorisations de mise sur le marché sont respectées. Pour ce contrôle, une redevance est due à l'Agence.

*Article 163*

Autorisation de distribution en gros de médicaments

1. L'autorité compétente de l'État membre concerné prend toutes les dispositions utiles pour que la distribution en gros des médicaments soit soumise à une autorisation d'exercer l'activité de grossiste en médicaments (ci-après l'«autorisation de distribution en gros»). L'autorisation de distribution en gros indique les locaux, les ***catégories de*** médicaments et les opérations de distribution en gros pour lesquels elle est valable. ***[Am. 281]***

2. Lorsque les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public peuvent également, en vertu de leur législation nationale, exercer une activité de grossiste, ces personnes sont soumises à l'autorisation visée au paragraphe 1.

3. L'autorisation de fabrication requise en vertu de l'article 142 comprend l'autorisation de distribuer en gros les médicaments qu'elle couvre. L'autorisation de distribution en gros ne dispense pas de l'obligation, prévue à l'article 142, de détenir une autorisation de fabrication et de respecter les conditions prévues à cet égard, même si l'activité de fabrication ou d'importation est secondaire.

4. L'autorité compétente de l'État membre concerné introduit les informations relatives aux autorisations de distribution en gros dans la base de données de l'Union visée à l'article 188, paragraphe 15.

5. L'autorité compétente de l'État membre qui a octroyé l'autorisation de distribution en gros pour des locaux situés sur son territoire veille à ce que les contrôles des personnes autorisées à exercer l'activité de grossiste en médicaments et les inspections de leurs locaux soient effectués à une fréquence appropriée.

L'autorité compétente de l'État membre qui a octroyé l'autorisation de distribution en gros la suspend ou la retire si les conditions d'octroi énoncées à l'article 162 ne sont plus remplies. Dans ce cas, l'État membre en informe dans les meilleurs délais les autres États membres et la Commission.

6. Lorsqu'une autorité compétente d'un État membre estime que les conditions d'octroi d'une autorisation de distribution en gros énoncées à l'article 162 ne sont pas remplies en ce qui concerne une autorisation de distribution en gros octroyée par l'autorité compétente d'un autre État membre, elle en informe dans les meilleurs délais la Commission et l'autorité compétente de l'autre État membre. L'autorité compétente de l'autre État membre prend les mesures qu'elle juge nécessaires et informe la Commission et l'autorité compétente du premier État membre de ces mesures et des raisons qui les ont motivées.

*Article 164*

Exigences applicables à une autorisation de distribution en gros

1. Afin d'obtenir une autorisation de distribution en gros, le demandeur introduit, par voie électronique, une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

2. La demande visée au paragraphe 1 comprend les informations suivantes:

a) la confirmation et la preuve que les demandeurs disposent de locaux, d'installations et d'équipements adaptés et suffisants, de façon à assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments;

b) la confirmation et la preuve que les demandeurs disposent d'un personnel dûment formé, et en particulier d'une personne qualifiée désignée comme responsable, répondant aux conditions prévues par la législation de l'État membre concerné;

c) un engagement de respecter les obligations qui leur incombent en vertu de l'article 166.

*Article 165*

Octroi d'une autorisation de distribution en gros

1. Les représentants officiels de l'autorité compétente de l'État membre concerné procèdent à une inspection pour confirmer l'exactitude des informations fournies conformément à l'article 164.

Lorsque l'exactitude de ces informations est confirmée conformément au premier alinéa et au plus tard 90 jours après la réception de la demande présentée conformément à l'article 164, l'autorité compétente de l'État membre octroie ou refuse l'autorisation de distribution en gros.

2. L'autorité compétente de l'État membre concerné peut exiger du demandeur qu'il fournisse, par voie électronique, toutes les informations nécessaires à l'octroi de l'autorisation de distribution en gros. Dans ce cas, le délai prévu au paragraphe 1 est suspendu jusqu'à ce que les informations complémentaires requises soient fournies.

3. L'autorité compétente de l'État membre peut octroyer une autorisation de distribution en gros sous réserve de certaines conditions.

4. L'autorisation de distribution en gros ne s'applique qu'aux locaux indiqués dans l'autorisation.

*Article 166*

Obligations du titulaire de l'autorisation de distribution en gros

1. Les États membres veillent à ce que les titulaires d'autorisations de distribution en gros:

a) disposent d'un personnel répondant aux exigences légales existant dans l'État membre en matière de distribution en gros;

b) permettent aux représentants officiels de l'autorité compétente de l'État membre d'accéder à tout moment à leurs locaux, installations et équipements visés à l'article 164, paragraphe 2, point a);

c) ne s'approvisionnent en médicaments, y compris par des transactions financières, qu'auprès de personnes qui sont elles-mêmes titulaires d'une autorisation de distribution en gros dans l'Union ou d'une autorisation de fabrication visée à l'article 163, paragraphe 3;

d) ne fournissent, y compris par des transactions financières, des médicaments qu'à des personnes qui sont elles-mêmes titulaires d'une autorisation de distribution en gros ou qui sont autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public;

e) vérifient que les médicaments reçus n'ont pas été falsifiés en contrôlant les dispositifs de sécurité sur l'emballage extérieur, conformément aux exigences établies dans les actes délégués adoptés en application de l'article 67, paragraphe 2, deuxième alinéa;

f) possèdent un plan d'urgence qui garantit la mise en œuvre effective de toute action de retrait du marché ordonnée par les autorités compétentes ou engagée en coopération avec le fabricant du médicament concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour ledit médicament;

g) tiennent des registres contenant, pour tout médicament reçu, fourni ou ayant fait l'objet d'un courtage, au moins les informations suivantes:

i) la date de réception, de fourniture ou de courtage du médicament,

ii) le nom du médicament,

iii) la quantité de médicament reçue, fournie ou ayant fait l'objet d'un courtage,

iv) le nom et l'adresse du fournisseur du médicament ou du destinataire, selon le cas,

v) le numéro de lot des médicaments, au moins pour les médicaments portant les dispositifs de sécurité visés à l'article 67;

h) tiennent les registres visés au point g) à la disposition des autorités compétentes des États membres, à des fins d'inspection, durant une période de cinq ans;

i) se conforment aux principes de bonnes pratiques de distribution des médicaments visés à l'article 160;

j) disposent d'un système de qualité établissant les responsabilités, les procédures et les mesures de gestion du risque en ce qui concerne leurs activités;

k) informent immédiatement l'autorité compétente de l'État membre et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments qu'ils reçoivent ou qui leur sont proposés et qu'ils déterminent comme étant falsifiés ou qu'ils soupçonnent d'être falsifiés;

l) garantissent en permanence l'approvisionnement approprié et continu d'une gamme adéquate de médicaments pour répondre aux besoins d'une zone géographique spécifique, et livrent les fournitures demandées sur l'ensemble de la zone en question, dans un délai raisonnable, qui sera défini dans la législation nationale;

m) coopèrent avec ***tous les acteurs concernés, y compris*** les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les autorités compétentes des États membres en ce qui concerne la sécurité de l'approvisionnement. ***[Am. 282]***

2. Lorsque le médicament est obtenu auprès d'un autre distributeur en gros, les titulaires d'autorisations de distribution en gros qui obtiennent le médicament vérifient que le distributeur en gros qui a fourni le médicament respecte les principes de bonnes pratiques de distribution. Cela implique de vérifier qu'il détient une autorisation de distribution en gros ou une autorisation de fabrication telle que visée à l'article 163, paragraphe 3.

3. Lorsque le médicament est obtenu auprès d'un fabricant ou d'un importateur, les titulaires d'autorisations de distribution en gros vérifient que le fabricant ou l'importateur détient une autorisation de fabrication.

4. Lorsqu'un médicament est obtenu par courtage, les titulaires d'autorisations de distribution en gros vérifient que la personne exerçant des activités de courtage satisfait aux exigences fixées à l'article 171.

*Article 167*

Obligation de fourniture de médicaments

1. En ce qui concerne la fourniture de médicaments aux pharmaciens et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public, les États membres n'imposent au titulaire de l'autorisation de distribution en gros octroyée par un autre État membre aucune obligation, notamment les obligations de service public, plus stricte que celles qu'ils imposent aux personnes qu'ils ont eux-mêmes autorisées à exercer une activité équivalente.

2. Les distributeurs en gros d'un médicament mis sur le marché dans un État membre assurent, dans les limites de leurs responsabilités, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné.

3. Les modalités de mise en œuvre du présent article devraient en outre être justifiées par des raisons de protection de la santé publique et proportionnées par rapport à l'objectif de cette protection, dans le respect des règles du traité, et notamment de celles relatives à la libre circulation des marchandises et à la concurrence.

*Article 168*

Documents accompagnant les médicaments fournis

1. Pour toute fourniture de médicaments à une personne autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public, dans l'État membre concerné, le grossiste autorisé doit ~~joindre~~***fournir*** ~~tout~~ ***un*** document***, qui peut être fourni sous format électronique,*** permettant de connaître: ***[Am. 283]***

a) la date de la fourniture;

b) le nom et la forme pharmaceutique du médicament;

c) la quantité de médicament fournie;

d) le nom et l'adresse du fournisseur du médicament et du destinataire;

e) le numéro de lot des médicaments, au moins pour les médicaments portant les dispositifs de sécurité visés à l'article 67.

2. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public soient à même de fournir les informations permettant de retracer la voie de distribution de chaque médicament.

*Article 169*

Exigences nationales applicables à la distribution en gros

Les dispositions du présent chapitre ne font pas obstacle à l'application d'exigences plus strictes fixées par les États membres en ce qui concerne la distribution en gros:

a) des stupéfiants et des substances psychotropes;

b) des médicaments dérivés du sang;

c) des médicaments immunologiques; et

d) des médicaments radiopharmaceutiques.

*Article 170*

Distribution en gros à des pays tiers

Dans le cas de la distribution en gros de médicaments à des pays tiers, l'article 162 et l'article 166, paragraphe 1, point c), ne s'appliquent pas.

Lorsque des distributeurs en gros fournissent des médicaments à des personnes de pays tiers, ils veillent à ne les fournir qu'à des personnes qui sont autorisées ou habilitées à recevoir des médicaments en vue de la distribution en gros ou de la délivrance au public conformément aux dispositions juridiques et administratives en vigueur dans le pays tiers concerné.

L'article 168 s'applique à la fourniture de médicaments aux personnes de pays tiers autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public.

*Article 171*

Courtage de médicaments

1. Les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments veillent à ce que ces médicaments soient couverts par une autorisation de mise sur le marché valable.

Les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments ont une adresse permanente et des coordonnées dans l'Union afin de permettre aux autorités compétentes des États membres de les identifier et de les situer avec exactitude, de communiquer avec elles et de surveiller leurs activités.

Les exigences énoncées à l'article 166, paragraphe 1, points e) à j), s'appliquent mutatis mutandis au courtage de médicaments.

2. Seules les personnes enregistrées auprès de l'autorité compétente de l'État membre où est située l'adresse permanente visée au paragraphe 1, deuxième alinéa, peuvent exercer des activités de courtage de médicaments. Elles communiquent par voie électronique à l'autorité compétente, aux fins de l'enregistrement, au minimum leur nom, leur raison sociale et leur adresse permanente. Elles notifient sans délai, par voie électronique, toute modification à l'autorité compétente de l'État membre.

L'autorité compétente de l'État membre consigne les informations visées au premier alinéa dans un registre accessible au public.

3. Les principes visés à l'article 160 comprennent des dispositions particulières relatives au courtage.

4. Les inspections visées à l'article 188 ont lieu sous la responsabilité de l'État membre dans lequel la personne exerçant des activités de courtage de médicaments est enregistrée.

Si une personne exerçant des activités de courtage de médicaments ne se conforme pas aux exigences énoncées dans le présent article, l'autorité compétente de l'État membre peut décider de la rayer du registre visé au paragraphe 2. Dans ce cas, l'autorité compétente de l'État membre en informe cette personne.

Section 2

Vente à distance au public

*Article 172*

Exigences générales applicables à la vente à distance

1. Sans préjudice des législations nationales qui interdisent l'offre à la vente à distance au public de médicaments soumis à prescription, au moyen de services de la société de l'information, les États membres veillent à ce que les médicaments soient offerts à la vente à distance au public au moyen de services tels que définis dans la directive (UE) 2015/1535 du Parlement et du Conseil ([52]) prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information, aux conditions suivantes:

a) la personne physique ou morale offrant des médicaments est autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public, également à distance, conformément à la législation nationale de l'État membre dans lequel cette personne est établie ***et remplit, le cas échéant, les conditions visées au paragraphe 2 du présent article***; ***[Am. 284]***

b) la personne visée au point a) a notifié à l'État membre dans lequel elle est établie, au minimum, les informations suivantes:

   i) le nom ou la raison sociale et l'adresse permanente du lieu d'activité à partir duquel ces médicaments sont fournis;

   ii) la date de début de l'activité d'offre à la vente à distance de médicaments au public au moyen de services de la société de l'information;

([52]) Directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information (JO L 241 du 17.9.2015, p. 1).

iii) l'adresse du site web utilisé à cette fin et toutes les informations nécessaires pour identifier ce site web;

iv) le cas échéant, le statut de prescription, conformément aux dispositions du chapitre IV, des médicaments offerts à la vente à distance au public au moyen de services de la société de l'information.

S'il y a lieu, ces informations sont mises à jour;

c) les médicaments respectent la législation nationale de l'État membre de destination conformément à l'article 5, paragraphe 1;

d) sans préjudice des exigences en matière d'information énoncées dans la directive 2000/31/CE du Parlement européen et du Conseil ([53]), le site web proposant les médicaments contient au moins les informations suivantes:

i) les coordonnées de l'autorité compétente de l'État membre ou de l'autorité qui reçoit la notification par application du point b);

ii) un lien hypertexte vers le site web de l'État membre d'établissement visé à l'article 174;

iii) le logo commun visé à l'article 173, clairement affiché sur chaque page du site web qui a trait à l'offre à la vente à distance de médicaments au public. Le logo commun contient un lien hypertexte vers les données concernant la personne figurant sur la liste visée à l'article 174, paragraphe 1, point c).

2. Les États membres peuvent imposer des conditions, justifiées par la protection de la santé publique, pour la délivrance au détail, sur leur territoire, de médicaments par la vente à distance au public au moyen de services de la société de l'information.

3. Sans préjudice de la directive 2000/31/CE et des exigences énoncées dans la présente section, les États membres prennent les mesures nécessaires pour que les personnes autres que celles visées au paragraphe 1 offrant à la vente à distance des médicaments au public au moyen de services de la société de l'information et exerçant leur activité sur leur territoire soient soumises à des sanctions efficaces, proportionnées et dissuasives.

*Article 173*

Exigences applicables au logo commun

1. Un logo commun est mis en place, qui est reconnaissable à travers l'Union, tout en permettant l'identification de l'État membre dans lequel est établie la personne offrant à la vente à distance des médicaments au public. Ce logo est clairement affiché sur les sites web offrant à la vente à distance des médicaments au public conformément à l'article 172, paragraphe 1, point d).

2. De manière à harmoniser le fonctionnement du logo commun, la Commission adopte des actes d'exécution concernant:

a) les exigences techniques, électroniques et cryptographiques permettant la vérification de l'authenticité du logo commun;

b) le design du logo commun.

Ces actes d'exécution sont, le cas échéant, modifiés pour tenir compte des progrès techniques et scientifiques. Ces actes d'exécution sont adoptés conformément à la procédure visée à l'article 214, paragraphe 2.

*Article 174*

Informations sur la délivrance à distance au public

1. Chaque État membre met en place un site web fournissant, au minimum, les informations suivantes:

a) des informations sur la législation nationale applicable à l'offre à la vente à distance de médicaments au public au moyen de services de la société de l'information, y compris des informations sur le fait qu'il peut y avoir des différences entre les États membres concernant la classification des médicaments et les conditions de leur délivrance;

([53]) Directive 2000/31/CE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2000 relative à certains aspects juridiques des services de la société de l'information, et notamment du commerce électronique, dans le marché intérieur («directive sur le commerce électronique») (JO L 178 du 17.7.2000, p. 1).

b) des informations sur la finalité du logo commun;

c) la liste des personnes offrant à la vente à distance des médicaments au public au moyen de services de la société de l'information conformément à l'article 172 et l'adresse de leur site web;

d) des informations générales sur les risques liés aux médicaments fournis illégalement au public au moyen de services de la société de l'information.

Ce site web contient un lien hypertexte vers le site web visé au paragraphe 2.

2. L'Agence met en place un site web fournissant les informations visées au paragraphe 1, premier alinéa, points b) et d), des informations sur la législation de l'Union applicable aux médicaments falsifiés ainsi que des liens hypertexte vers les sites web des États membres visés au paragraphe 1. Le site web de l'Agence mentionne explicitement que les sites internet des États membres contiennent des informations sur les personnes autorisées ou habilitées à délivrer par la vente à distance des médicaments dans l'État membre concerné.

3. La Commission, en coopération avec les autorités compétentes, mène ou soutient des campagnes d'information visant le grand public sur les dangers des médicaments falsifiés. Ces campagnes sensibilisent les consommateurs aux risques liés aux médicaments délivrés illégalement par la vente à distance ainsi qu'au fonctionnement du logo commun et des sites web visés aux paragraphes 1 et 2.

Chapitre XIII

Publicité

*Article 175*

Définition de la publicité pour les médicaments

1. Aux fins du présent chapitre, on entend par «publicité pour les médicaments» toute forme de démarchage d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de médicaments.

Elle englobe notamment:

a) la publicité pour les médicaments auprès du grand public;

b) la publicité pour les médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire, à les administrer ou à les délivrer;

c) la visite de délégués médicaux auprès des personnes habilitées à prescrire des médicaments;

d) la fourniture d'échantillons de médicaments;

e) les incitations à prescrire ou à délivrer des médicaments par l'octroi, l'offre ou la promesse d'avantages, pécuniaires ou en nature~~, sauf lorsque leur valeur intrinsèque est minime~~;***[Am. 285]***

f) le parrainage de réunions promotionnelles auxquelles assistent des personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments;

g) le parrainage des congrès scientifiques auxquels participent des personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments, et notamment la prise en charge de leurs frais de déplacement et de séjour à cette occasion;

h) la publicité qui ne fait pas référence à des médicaments spécifiques.

2. Ne sont pas couverts par le présent chapitre:

a) l'étiquetage et la notice qui sont soumis aux dispositions du chapitre VI;

b) la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier;

c) les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de vente et aux listes de prix pour autant que n'y figure aucune information sur le médicament;

d) les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence, même indirecte, à un médicament.

*Article 176*

Dispositions générales relatives à la publicité pour les médicaments

1. Les États membres interdisent toute publicité faite à l'égard d'un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché n'a pas été octroyée.

2. Tous les éléments de la publicité pour un médicament doivent être conformes aux renseignements figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.

3. La publicité faite à l'égard d'un médicament:

a) favorise l'usage rationnel du médicament, en le présentant de façon objective et sans en exagérer les propriétés;

b) est exacte, vérifiable et non trompeuse.

***b bis) n'incite pas à un usage excessif ou abusif du médicament. [Am. 286]***

4. Toute forme de publicité visant à décrier un autre médicament est interdite. La publicité qui suggère qu'un médicament est plus sûr ou plus efficace qu'un autre médicament est également interdite, sauf si le résumé des caractéristiques du produit le démontre et l'étaye ***pour les indications et la population de patients concernées***. ***[Am. 287]***

*Article 177*

Restrictions à la publicité pour les médicaments

1. Les États membres interdisent la publicité auprès du grand public faite à l'égard de médicaments:

a) qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale, conformément aux dispositions du chapitre IV;

b) qui contiennent des substances classées comme psychotropes ou stupéfiants au sens des conventions internationales.

***b bis) qui sont des antibiotiques ou des antimicrobiens pour lesquels il existe un risque identifié de résistance aux antimicrobiens au sens de l'article 51, paragraphe 1 bis. [Am. 288]***

2. Les médicaments qui, par leur composition et leur objectif, sont destinés à être utilisés sans intervention d'un ~~médecin~~***professionnel de la santé*** pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien, et conçus dans cette optique, peuvent faire l'objet d'une publicité auprès du grand public. ***[Am. 289]***

3. Les États membres peuvent interdire sur leur territoire la publicité auprès du grand public faite à l'égard des médicaments qui sont remboursables.

4. L'interdiction visée au paragraphe 1 ne s'applique pas aux campagnes de vaccination ~~faites par l'industrie et~~ approuvées par les autorités compétentes des États membres. ***[Am. 290]***

5. L'interdiction visée au paragraphe 1 s'applique sans préjudice de l'article 21 de la directive 2010/13/UE.

6. Les États membres interdisent la distribution directe de médicaments au public à des fins promotionnelles par l'industrie.

*Article 178*

Publicité auprès du grand public

1. Sans préjudice de l'article 177, toute publicité auprès du grand public faite à l'égard d'un médicament:

a) est conçue de façon que le caractère publicitaire du message soit évident et que le produit soit clairement identifié comme médicament;

b) comporte au moins:

   i) le nom du médicament, ainsi que la dénomination commune lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active;

   ii) les informations indispensables pour un bon usage ***et une élimination appropriée*** du médicament; ***[Am. 291]***

iii) une invitation expresse et lisible à lire attentivement les instructions figurant dans la notice ou sur l'emballage extérieur, selon le cas***, et à consulter un médecin ou un pharmacien pour de plus amples informations***. ***[Am. 292]***

2. Les États membres peuvent décider que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès du grand public peut, nonobstant les dispositions du paragraphe 1, ne comporter que le nom du médicament ou de sa substance active, ou la marque du médicament, lorsqu'il s'agit exclusivement d'une publicité de rappel.

***2 bis. La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 215 pour compléter la présente directive en précisant les exigences relatives à la publicité directe et indirecte pour les médicaments sur les médias sociaux et d'autres plateformes médiatiques et au placement de produits par des célébrités et des influenceurs. [Am. 293]***

*Article 179*

Restrictions à la publicité auprès du grand public

1. La publicité auprès du public faite à l'égard d'un médicament ne peut comporter aucun élément qui:

a) ferait apparaître la consultation médicale ou l'intervention chirurgicale comme superflue, en particulier en offrant un diagnostic ou en préconisant un traitement par correspondance;

b) suggérerait que l'effet du médicament est assuré, sans effets indésirables, supérieur ou égal à celui d'un autre traitement ou d'un autre médicament;

c) suggérerait que la bonne santé normale du sujet peut être améliorée par l'utilisation du médicament;

d) suggérerait que la bonne santé normale du sujet puisse être affectée en cas de non-utilisation du médicament;

e) s'adresserait exclusivement ou principalement aux enfants;

f) se référerait à une recommandation émanant de scientifiques, de professionnels de la santé ou de personnes qui, bien que n'étant ni des scientifiques ni des professionnels de la santé, peuvent, de par leur notoriété, inciter à la consommation de médicaments;

g) assimilerait le médicament à une denrée alimentaire, à un produit cosmétique ou à un autre produit de consommation;

h) suggérerait que la sécurité ou l'efficacité du médicament est due au fait qu'il s'agit d'une substance naturelle ***ou non chimique***; ***[Am. 294]***

i) pourrait induire, par une description ou une figuration détaillée de l'anamnèse, à un autodiagnostic erroné;

j) se référerait de manière abusive, effrayante ou trompeuse à des attestations de guérison;

k) utiliserait de manière abusive, effrayante ou trompeuse des représentations visuelles d'altérations du corps humain dues à des maladies ou à des lésions, ou de l'action d'un médicament dans le corps humain ou des parties de celui-ci.

2. L'interdiction visée au paragraphe 1, point d), ne s'applique pas aux campagnes de vaccination visées à l'article 177, paragraphe 4.

*Article 180*

Publicité auprès des personnes habilitées à prescrire, à administrer ou à délivrer des médicaments

1. Toute publicité faite à l'égard d'un médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire, à l'administrer ou à le délivrer comporte:

a) les informations essentielles compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit;

b) le statut de prescription du médicament en matière de délivrance.

Les États membres peuvent exiger en outre que cette publicité comporte le prix de vente ou tarif indicatif des différentes présentations et les conditions de remboursement par les organismes de sécurité sociale.

2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire, à l'administrer ou à le délivrer peut, nonobstant le paragraphe 1, ne comporter que le nom du médicament, sa dénomination commune internationale, lorsqu'elle existe, ou la marque du médicament, lorsqu'il s'agit exclusivement d'une publicité de rappel.

*Article 181*

Documents justificatifs pour la publicité auprès des personnes habilitées à prescrire, à administrer ou à délivrer des médicaments

1. Toute documentation relative à un médicament, qui est transmise dans le cadre de la promotion de ce médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire, à l'administrer ou à le délivrer, inclut au moins les informations visées à l'article 180, paragraphe 1, et précise la date à laquelle elle a été établie ou révisée en dernier lieu.

2. Toutes les informations contenues dans la documentation visée au paragraphe 1 sont exactes, actuelles, vérifiables et suffisamment complètes pour permettre au destinataire de se faire une idée personnelle de la valeur thérapeutique du médicament concerné.

3. Les citations, tableaux et autres illustrations empruntées à des revues médicales ou à des ouvrages scientifiques, qui sont utilisés dans la documentation visée au paragraphe 1, sont reproduits fidèlement et la source exacte est précisée.

*Article 182*

Obligations applicables aux délégués médicaux

1. Les délégués médicaux sont formés par l'entreprise qui les emploie de façon adéquate et possèdent des connaissances scientifiques suffisantes pour donner des renseignements précis et aussi complets que possible sur les médicaments qu'ils recommandent. Les informations fournies par les délégués médicaux sont conformes à l'article 176.

2. Lors de chaque visite, les délégués médicaux sont tenus de remettre à la personne visitée ou de tenir à sa disposition, pour chacun des médicaments qu'ils présentent, le résumé des caractéristiques du produit complété, si la législation de l'État membre le permet, par les informations sur le prix et les conditions de remboursement visées à l'article 180, paragraphe 1, second alinéa.

3. Les délégués médicaux sont tenus de transmettre au service scientifique visé à l'article 187, paragraphe 1, toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments dont ils assurent la publicité, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables qui leur sont communiqués par les personnes visitées.

*Article 183*

Promotion des médicaments

1. Dans le cadre de la promotion des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer, il est interdit d'octroyer, d'offrir ou de promettre à ces personnes une prime, un avantage pécuniaire ou un avantage en nature ~~à moins que ceux-ci ne soient de valeur négligeable et n'aient trait à l'exercice de la médecine ou de la pharmacie.~~. ***[Am. 295]***

2. L'hospitalité offerte, lors de manifestations de promotion de médicaments, est toujours strictement limitée à leur objectif principal et ne doit pas être étendue à d'autres personnes que celles qui sont habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments.

3. Les personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments ne peuvent solliciter ou accepter aucune des incitations interdites en vertu du paragraphe 1 ou contraires aux dispositions du paragraphe 2.

4. Les paragraphes 1, 2 et 3 ne portent pas préjudice aux mesures ou pratiques commerciales existant dans les États membres en matière de prix, de marges et de remises.

*Article 184*

Hospitalité offerte lors de manifestations scientifiques

Les dispositions de l'article 183, paragraphe 1, ne font pas obstacle à l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique. Cette hospitalité est toujours strictement limitée à l'objectif scientifique principal de la manifestation. Elle ne doit pas être étendue à d'autres personnes que celles qui sont habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments.

*Article 185*

Fourniture d'échantillons de médicaments

1. Des échantillons gratuits de médicaments ne peuvent être remis à titre exceptionnel qu'aux personnes habilitées à prescrire et dans les conditions suivantes:

a) le nombre d'échantillons fourni pour chaque médicament par an et par prescripteur est limité;

b) chaque fourniture d'échantillons répond à une demande écrite, datée et signée, émanant des personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments;

c) les personnes habilitées à fournir des échantillons disposent d'un système approprié de contrôle et de responsabilité;

d) aucun échantillon n'est plus grand que le plus petit conditionnement mis sur le marché;

e) chaque échantillon porte la mention «échantillon médical gratuit — ne peut être vendu» ou toute autre indication de signification analogue;

f) chaque échantillon est accompagné d'une copie du résumé des caractéristiques du produit;

g) aucun échantillon de médicaments contenant des substances classées comme ***antibiotiques,*** psychotropes ou stupéfiants au sens des conventions internationales ne peut être fourni. ***[Am. 296]***

2. À titre exceptionnel, des échantillons gratuits de médicaments non soumis à prescription médicale peuvent également être fournis aux personnes habilitées à les délivrer, dans les conditions prévues au paragraphe 1.

3. Les États membres peuvent restreindre davantage la distribution des échantillons de certains médicaments.

*Article 186*

Mise en œuvre des dispositions en matière de publicité par les États membres

1. Les États membres veillent à ce qu'il existe des moyens adéquats et efficaces pour contrôler la publicité faite à l'égard des médicaments. ***Au moins en ce qui concerne la publicité destinée au grand public,*** ces moyens, qui ~~peuvent se fonder~~***se fondent*** sur un système de contrôle préalable~~,~~ ***et*** comportent, dans tous les cas, des dispositions selon lesquelles les personnes ou organisations ayant, selon la législation nationale, un intérêt légitime à l'interdiction d'une publicité incompatible avec le présent chapitre peuvent intenter une action en justice contre cette publicité ou porter cette publicité devant l'autorité compétente de l'État membre soit pour statuer sur les plaintes, soit pour engager les poursuites judiciaires appropriées. ***[Am. 297]***

2. En vertu des dispositions juridiques visées au paragraphe 1, les États membres confèrent aux tribunaux ou aux autorités compétentes des États membres des compétences les habilitant, au cas où ceux-ci estiment que ces mesures sont nécessaires compte tenu de tous les intérêts en jeu, et notamment de l'intérêt général:

a) à ordonner la cessation d'une publicité trompeuse ou à engager les poursuites appropriées en vue de faire ordonner la cessation de cette publicité; ou

b) à interdire une telle publicité ou à engager les poursuites appropriées en vue de faire ordonner l'interdiction de la publicité trompeuse lorsqu'elle n'a pas encore été portée à la connaissance du public, mais que sa publication est imminente,

Les États membres confèrent aux tribunaux ou aux autorités compétentes des États membres les compétences visées au premier alinéa, points a) et b), même sans preuve d'un préjudice réel ou d'une intention ou d'une négligence de la part de l'annonceur.

3. Les États membres prévoient que les mesures visées au paragraphe 2 peuvent être prises dans le cadre d'une procédure accélérée avec effet provisoire ou définitif.

Il appartient à chaque État membre de déterminer laquelle des deux options prévues au premier alinéa sera retenue.

4. Les États membres peuvent conférer aux tribunaux ou aux autorités compétentes des États membres des compétences les habilitant, en vue d'éliminer les effets persistants d'une publicité trompeuse dont la cessation a été ordonnée par une décision définitive:

a) à exiger la publication de cette décision en tout ou en partie et dans la forme qu'ils jugent adéquate;

b) à exiger, en outre, la publication d'un communiqué rectificatif.

***4 bis. Les États membres établissent et tiennent à jour un registre national de transparence des transferts de valeurs concernant les activités publicitaires visées aux articles 175, 177, 180 et 182 à 185, ciblant les personnes habilitées à prescrire des médicaments. La Commission publie sur son site internet une liste de tous les registres nationaux. [Am. 298]***

***4 ter. Les registres nationaux visés au paragraphe 4 bis du présent article comprennent au moins les informations suivantes:***

***a) le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;***

***b) le nom d'une personne habilitée à prescrire des médicaments;***

***c) le médicament concerné;***

***d) le type de publicité, visé à l'article 175, paragraphe 1, deuxième alinéa, points b) à g), et à l'article 184;***

***e) la valeur monétaire. [Am. 299]***

***4 quater. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché utilisent le registre national de transparence visé au paragraphe 4 bis pour communiquer les informations visées au paragraphe 4 ter concernant chaque personne habilitée à prescrire des médicaments dans l'État membre où a lieu cette activité. [Am. 300]***

5. Les paragraphes 1 à ~~**4**~~ ***4 quater*** n'excluent pas le contrôle volontaire de la publicité faite à l'égard des médicaments par des organes d'autorégulation ~~et le recours à de tels organes, s'il existe des procédures devant de tels organes en plus des procédures juridictionnelles ou administratives visées au paragraphe 1.~~. ***[Am. 301]***

*Article 187*

Mise en œuvre des dispositions en matière de publicité par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché établit au sein de son entreprise ou de ses entités à but non lucratif un service scientifique chargé de l'information relative aux médicaments qu'il met sur le marché.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

a) tient à la disposition des autorités compétentes des États membres ou des organes chargés du contrôle de la publicité pour les médicaments ou leur communique un exemplaire de toute publicité émise par son entreprise ou ses entités à but non lucratif, accompagné d'une fiche indiquant les destinataires, le mode de diffusion et la date de première diffusion;

b) veille à ce que la publicité faite à l'égard des médicaments par son entreprise ou ses entités à but non lucratif soit conforme aux exigences du présent chapitre;

c) vérifie que les délégués médicaux employés par son entreprise ou ses entités à but non lucratif sont formés de façon adéquate et respectent les obligations qui leur incombent en vertu de l'article 182, paragraphes 2 et 3;

d) fournit aux autorités compétentes des États membres ou aux organes chargés du contrôle de la publicité pour les médicaments l'information et l'assistance que ceux-ci requièrent dans l'exercice de leurs compétences;

***d bis) communique ses activités dans les registres nationaux, tel que prévu à l'article 186, paragraphe 4 quater; [Am. 302]***

e) veille à ce que les décisions prises par les autorités compétentes des États membres ou les organes chargés du contrôle de la publicité pour les médicaments soient immédiatement et complètement respectées.

3. Les États membres n'interdisent pas les activités de copromotion d'un même médicament par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et une ou plusieurs entreprises désignées par ceux-ci.

Chapitre XIV

Surveillance et contrôles

Section 1

Surveillance

*Article 188*

Système de surveillance et inspections

1. L'autorité compétente de l'État membre concerné veille, en coopération avec l'Agence et, le cas échéant, avec les autres États membres, au respect des règles de la présente directive, à savoir les principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution visés aux articles 160 et 161.

Aux fins de l'application du premier alinéa, l'autorité compétente de l'État membre met en place un système de surveillance comprenant les mesures suivantes:

a) des inspections sur place annoncées et, s'il y a lieu, inopinées;

b) des inspections à distance, lorsque cela se justifie;

c) des mesures de contrôle de la conformité;

d) le suivi effectif des mesures visées aux points a), b) et c).

2. Les autorités compétentes de l'État membre concerné et l'Agence échangent des informations sur les inspections visées au paragraphe 1, deuxième alinéa, points a) et b), qui sont prévues ou qui ont été effectuées, et coopèrent à la coordination de ces inspections.

3. L'autorité compétente de l'État membre veille à ce que les mesures visées au paragraphe 1, deuxième alinéa, soient mises en œuvre par les représentants officiels de l'autorité compétente de l'État membre:

a) à une fréquence appropriée en fonction du risque, dans les locaux ou sur les activités des fabricants de médicaments, situés dans l'Union ou dans des pays tiers, y compris, le cas échéant, sur un ou plusieurs sites centraux ou décentralisés, et dans les locaux ou sur les activités des distributeurs en gros de médicaments situés dans l'Union;

b) à une fréquence appropriée en fonction du risque, dans les locaux ou sur les lieux d'activité des fabricants de substances actives, situés dans l'Union ou dans des pays tiers, et dans les locaux ou sur les lieux d'activité des importateurs ou des distributeurs de substances actives situés dans l'Union.

4. Pour déterminer la fréquence appropriée en fonction du risque visée au paragraphe 3, point b), l'autorité compétente de l'État membre peut:

a) s'appuyer sur des rapports d'inspection émanant d'autorités réglementaires de confiance n'appartenant pas à l'Union;

b) tenir compte du fait que le fabricant de la substance active est situé dans un pays tiers figurant sur la liste visée à l'article 159, paragraphe 2.

5. Lorsque l'autorité compétente de l'État membre l'estime nécessaire, en particulier lorsqu'il y a des raisons de soupçonner que les règles de la présente directive, y compris les principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution, visés aux articles 160 et 161, ***ou sur la base d'une évaluation des risques,*** ne sont pas respectées, elle peut demander à ses représentants officiels de prendre les mesures visées au paragraphe 1, deuxième alinéa, dans les locaux ou sur les lieux d'activité: ***[Am. 303]***

a) des fabricants ou importateurs de médicaments qui demandent une autorisation de fabrication et d'importation ou des distributeurs en gros qui demandent une autorisation de distribution en gros;

b) des fabricants de substances actives qui demandent un enregistrement ou des sites de fabrication qui demandent un enregistrement en tant que sites décentralisés;

c) des titulaires d'autorisations de mise sur le marché;

d) des distributeurs de médicaments ou ***des fabricants ou distributeurs*** de substances actives établis dans des pays tiers; ***[Am. 304]***

e) des fabricants d'excipients, d'excipients fonctionnels, de matières de départ ou de produits intermédiaires situés sur son territoire ou dans un pays tiers;

f) des importateurs d'excipients, d'excipients fonctionnels, de matières de départ ou de produits intermédiaires situés sur son territoire;

g) des personnes exerçant des activités de courtage de médicaments sur son territoire.

***5 bis. L'Agence élabore des lignes directrices sur l'utilisation de la base de données de l'Union. [Am. 305]***

6. Les mesures visées au paragraphe 1, deuxième alinéa, peuvent également être mises en œuvre à la demande d'une autorité compétente d'un État membre, de la Commission ou de l'Agence dans l'Union ou dans des pays tiers ou, le cas échéant, en demandant à un laboratoire officiel de contrôle des médicaments ou à un laboratoire désigné à cette fin par l'État membre d'effectuer des essais sur des échantillons.

7. Chaque État membre veille à ce que les représentants officiels de ses autorités compétentes soient habilités à exercer une ou plusieurs des activités suivantes et tenus de les exercer:

a) procéder à des inspections des établissements commerciaux ou de fabrication de médicaments, de substances actives ou d'excipients ainsi que de tout laboratoire chargé par le titulaire de l'autorisation de fabrication d'effectuer des vérifications et des contrôles en vertu de l'article 8;

b) prélever des échantillons au cours d'une inspection ou demander des échantillons dans le cadre des mesures visées au paragraphe 1, deuxième alinéa, y compris tout matériel d'essai ou réactif essentiel requis en vue de la réalisation d'essais indépendants par un laboratoire officiel de contrôle des médicaments ou un laboratoire désigné à cette fin par un État membre;

c) inspecter les locaux, les archives, les documents et le dossier permanent du système de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de toute entreprise chargée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser les activités décrites au chapitre IX.

8. Les inspections visées au paragraphe 1, deuxième alinéa, points a) et b), sont effectuées conformément aux principes visés à l'article 190.

9. Après chaque inspection effectuée conformément aux paragraphes 3 et 5, l'autorité compétente de l'État membre concerné établit un rapport sur la conformité des activités de fabrication inspectées avec les bonnes pratiques de fabrication ou de distribution visées aux articles 160 et 161, selon le cas.

10. L'autorité compétente de l'État membre qui a fait effectuer des inspections par ses représentants officiels conformément aux paragraphes 3 et 5 communique son projet de rapport à l'entité inspectée.

11. Avant d'adopter le rapport, l'autorité compétente de l'État membre donne à l'entité inspectée la possibilité de présenter des observations.

12. Sans préjudice des éventuels accords conclus entre l'Union et un pays tiers, un État membre, la Commission ou l'Agence peut demander à un fabricant d'un médicament ou d'une substance active établi dans un pays tiers de se soumettre à une inspection visée au présent article.

13. Dans les 90 jours suivant la fin d'une inspection effectuée conformément aux paragraphes 3 et 5, l'autorité compétente de l'État membre concerné délivre à l'entité inspectée un certificat de conformité avec les bonnes pratiques de fabrication ou de distribution si le résultat de cette inspection montre que l'entité inspectée respecte les principes de bonnes pratiques de fabrication ou de distribution visés aux articles 160 et 161.

14. S'il ressort de l'inspection effectuée conformément aux paragraphes 3, 4 et 5 que l'entité inspectée ne respecte pas les principes de bonnes pratiques de fabrication ou de distribution visés aux articles 160 et 161, l'autorité compétente de l'État membre concerné émet une déclaration de non-conformité.

15. L'autorité compétente de l'État membre consigne les certificats de bonnes pratiques de fabrication ou de distribution dans la base de données de l'Union gérée par l'Agence au nom de l'Union. En application de l'article 157, l'autorité compétente de l'État membre consigne également dans cette base de données des informations concernant l'enregistrement des importateurs, des fabricants et des distributeurs de substances actives et des sites décentralisés exerçant des activités de fabrication décentralisée, y compris le lien de leur base de données respective avec l'autorisation de fabrication du site central.

16. S'il ressort de l'inspection effectuée conformément au paragraphe 5 que l'entité inspectée ne respecte pas les exigences légales ou les principes de bonnes pratiques de fabrication ou de distribution visés aux articles 160 et 161, l'information est consignée dans la base de données de l'Union visée au paragraphe 15.

17. S'il ressort de l'activité exercée conformément au paragraphe 7, point c), que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne respecte pas le système de pharmacovigilance tel que décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance et les dispositions du chapitre IX, l'autorité compétente de l'État membre concerné signale ces défaillances au titulaire en question en lui donnant la possibilité de présenter des observations.

En pareil cas, l'État membre concerné informe en conséquence les autres États membres, l'Agence et la Commission.

Le cas échéant, l'État membre concerné prend les mesures nécessaires pour que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives, conformément à l'article 206.

*Article 189*

Coopération en matière d'inspection

1. À la demande d'une ou de plusieurs autorités compétentes, les inspections visées à l'article 188, paragraphes 3 et 5, peuvent être effectuées par des représentants officiels de plusieurs États membres, conjointement avec les inspecteurs de l'Agence conformément à l'article 52, paragraphe 2, point a), du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] (ci-après l'«inspection commune»).

L'autorité compétente de l'État membre qui reçoit une demande d'inspection commune s'efforce, dans la mesure du raisonnable, d'accepter cette demande; elle coordonne et facilite cette inspection commune:

a) s'il est démontré, ou s'il existe des motifs raisonnables de soupçonner, que les activités réalisées sur le territoire de l'État membre qui reçoit la demande présentent un risque pour la sécurité et la qualité des médicaments dans l'État membre de l'autorité compétente qui demande l'inspection commune;

b) si l'autorité compétente de l'État membre qui demande l'inspection commune exige une expertise technique spécialisée dans l'État membre qui reçoit la demande d'inspection commune;

c) si l'autorité compétente de l'État membre qui reçoit la demande convient qu'il existe d'autres motifs raisonnables, tels que la formation des inspecteurs ou le partage des bonnes pratiques, pour mener une inspection commune.

2. Les autorités compétentes participant à une inspection commune concluent, préalablement à l'inspection, un accord définissant au minimum les éléments suivants:

a) la portée et l'objectif de l'inspection commune;

b) les rôles des inspecteurs participants pendant et après l'inspection, y compris la désignation de l'autorité qui dirige l'inspection;

c) les pouvoirs et responsabilités de chacune des autorités compétentes.

3. Les autorités compétentes participant à l'inspection commune s'engagent, dans cet accord, à accepter en commun les résultats de l'inspection.

4. Lorsque l'inspection commune est effectuée dans l'un des États membres, l'autorité compétente qui dirige l'inspection commune veille à ce qu'elle soit effectuée conformément à la législation nationale de l'État membre dans lequel elle a lieu.

5. Les États membres peuvent mettre en place des programmes d'inspections communes afin de faciliter les inspections communes régulières. Les États membres peuvent mettre en œuvre ces programmes dans le cadre d'un accord tel que visé aux paragraphes 2 et 3.

6. Une autorité compétente d'un État membre peut demander à une autre autorité compétente de prendre en charge l'une de ses inspections visées à l'article 188, paragraphes 3 et 5.

7. L'autre autorité compétente de l'État membre fait savoir à l'autorité compétente qui en a fait la demande si elle accepte la demande visée au paragraphe 6 dans un délai de 10 jours. Lorsqu'elle accepte, elle est responsable, en tant qu'autorité compétente, de l'exécution des inspections prévues par la présente section.

8. Aux fins de l'application du paragraphe 6, et lorsque la demande est acceptée, l'autorité compétente qui en a fait la demande transmet en temps utile les informations pertinentes nécessaires à la réalisation de l'inspection à l'autorité compétente de l'État membre qui a accepté la demande.

*Article 190*

Lignes directrices en matière d'inspection

1. La Commission peut adopter des actes d'exécution afin de fixer les principes applicables:

a) au système de surveillance visé à l'article 188, paragraphe 1;

b) aux inspections communes visées à l'article 189, paragraphe 1;

c) à l'échange d'informations et à la coopération en matière de coordination des inspections dans le cadre du système de surveillance entre les États membres et l'Agence; et

d) aux autorités réglementaires de confiance n'appartenant pas à l'Union.

Les actes d'exécution visés au premier alinéa sont adoptés conformément à la procédure visée à l'article 214, paragraphe 2.

2. Les États membres établissent, en coopération avec l'Agence, la forme et le contenu de l'autorisation de fabrication visée à l'article 142, paragraphe 1, de l'autorisation de distribution en gros visée à l'article 163, paragraphe 1, du rapport visé à l'article 188, ainsi que des certificats de bonnes pratiques de fabrication et des certificats de bonnes pratiques de distribution visés à l'article 188, paragraphe 13.

Section 2

Contrôles

*Article 191*

Contrôles sur les médicaments

Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de fabrication justifient de l'exécution des contrôles effectués sur le médicament ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication selon les méthodes prévues à l'annexe I.

*Article 192*

Fourniture de comptes rendus de contrôle des médicaments immunologiques

Aux fins de l'application de l'article 191, les États membres peuvent exiger que les fabricants de médicaments immunologiques fournissent à une autorité compétente des États membres une copie de tous les comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée, conformément à l'article 153.

*Article 193*

Contrôle des lots de médicaments spécifiques par les États membres

1. Lorsqu'il l'estime nécessaire dans l'intérêt de la santé publique, un État membre peut exiger que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

a) d'un vaccin vivant;

b) d'un médicament immunologique utilisé pour l'immunisation primaire de jeunes enfants ou d'autres groupes à risque;

c) d'un médicament immunologique utilisé dans des programmes d'immunisation relevant de la santé publique;

d) d'un médicament immunologique nouveau ou fabriqué à l'aide des techniques nouvelles ou modifiées, ou présentant un caractère de nouveauté pour un fabricant déterminé, ceci pendant une période transitoire normalement fixée dans l'autorisation de mise sur le marché;

soumette à l'examen d'un laboratoire officiel de contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre des échantillons de chaque lot du produit en vrac ou du médicament, avant sa mise sur le marché, à moins que l'autorité compétente d'un autre État membre n'ait déjà examiné le lot en question et ne l'ait déclaré conforme aux spécifications approuvées. Dans ce cas, la déclaration de conformité octroyée par un autre État membre est directement reconnue. Les États membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les 30 jours à compter de la réception des échantillons.

2. Lorsque, dans l'intérêt de la santé publique, la législation d'un État membre le prévoit, les autorités compétentes de l'État membre peuvent exiger que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dérivé du sang ou du plasma humains soumette au contrôle d'un laboratoire officiel de contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre des échantillons de chaque lot du produit en vrac ou du médicament, avant sa mise en circulation, à moins que les autorités compétentes d'un autre État membre n'aient déjà examiné le lot en question et ne l'aient déclaré conforme aux spécifications approuvées. ***Dans ce cas, la déclaration de conformité délivrée par un autre État membre est reconnue.*** Les États membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les 60 jours à compter de la réception des échantillons. ***[Am. 306]***

*Article 194*

Procédés utilisés pour la préparation de médicaments dérivés ~~du sang ou du plasma humains~~***de substances d'origine humaine [Am. 307]***

1. Les États membres prennent toutes mesures nécessaires pour que les procédés de fabrication et de purification utilisés pour la préparation de médicaments dérivés ~~du sang ou du plasma humains~~***de substances d'origine humaine*** soient dûment validés et permettent d'assurer de façon continue la conformité des lots et de garantir, dans la mesure où l'état de la technique le permet, l'absence de ~~contamination virale spécifique~~***risques pertinents pour la santé humaine, y compris de contaminations***. ***[Am. 308]***

2. À cette fin, le fabricant informe les autorités compétentes des États membres ~~de la méthode~~***des méthodes*** qu'il utilise pour ~~réduire ou éliminer les virus pathogènes susceptibles d'être transmis par les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains~~***garantir la qualité et la sécurité des substances d'origine humaine, telles que décrites dans le règlement (UE) 2024/1938***. L'autorité compétente de l'État membre peut soumettre au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire désigné à cette fin des échantillons du produit en vrac ou du médicament lors de l'examen de la demande prévu à l'article 29 ou après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. ***[Am. 309]***

Chapitre XV

Restrictions imposées aux autorisations de mise sur le marché

*Article 195*

Suspension, retrait ou modification des termes des autorisations de mise sur le marché

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

2. Les autorités compétentes des États membres ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission peuvent suspendre, retirer ou modifier une autorisation de mise sur le marché si un risque grave pour l'environnement ou la santé publique a été constaté et n'a pas été suffisamment pris en compte par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ***et si les risques ne peuvent être atténués par l'octroi des conditions spécifiées à l'article 44, paragraphe 1, premier alinéa, point h), ou à l'article 87, paragraphe 1, premier alinéa, point c), à la suite d'une décision de suspension ou de modification. Toute décision de ce type tient compte des bénéfices cliniques du médicament et des besoins des patients, y compris des traitements alternatifs disponibles. [Am. 310]***

3. L'autorisation de mise sur le marché peut également être suspendue, retirée ou modifiée lorsque les renseignements à l'appui de la demande prévus aux articles 6, 9 à 14 ou aux annexes I à V sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 90, lorsque les conditions visées aux articles 44, 45 et 87 n'ont pas été remplies ou lorsque les contrôles prévus à l'article 191 n'ont pas été effectués.

4. Le paragraphe 2 s'applique également lorsque la fabrication du médicament n'a pas lieu conformément aux renseignements fournis en application de l'annexe I ou lorsque les contrôles ne sont pas effectués conformément aux méthodes de contrôle décrites en application de l'annexe I.

5. Les autorités compétentes des États membres ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission suspendent ou retirent l'autorisation de fabrication pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci lorsqu'une des exigences prévues à l'article 143 n'est plus respectée.

*Article 196*

Interdiction de délivrance d'un médicament ou retrait de celui-ci du marché

1. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 195, les autorités compétentes des États membres et, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance du médicament soit interdite et que ce médicament soit retiré du marché lorsqu'il est considéré:

a) que le médicament est nocif;

b) que l'effet thérapeutique du médicament fait défaut;

c) que le rapport bénéfice-risque n'est pas favorable;

d) que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée;

e) que les contrôles sur le médicament ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée; ou

f) qu'un risque grave pour l'environnement ou pour la santé publique par l'intermédiaire de l'environnement a été constaté et n'a pas été suffisamment pris en compte par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ***par l'octroi des conditions spécifiées à l'article 44, paragraphe 1, premier alinéa, point h), ou à l'article 87, paragraphe 1, premier alinéa, point c); que toute décision de ce type tient compte des bénéfices cliniques du médicament et des besoins des patients, y compris des traitements alternatifs disponibles. [Am. 311]***

2. L'autorité compétente de l'État membre ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission peut limiter l'interdiction de délivrance et le retrait du marché aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.

3. L'autorité compétente de l'État membre ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission peut, pour un médicament dont la délivrance a été interdite ou qui a été retiré du marché conformément aux paragraphes 1 et 2, dans des circonstances exceptionnelles et pour une période transitoire, autoriser la délivrance du médicament à des patients qui sont déjà traités avec ce médicament.

*Article 197*

Médicaments soupçonnés d'être falsifiés et médicaments soupçonnés de présenter des défauts de qualité

1. Les États membres ont en place un système qui vise à éviter que des médicaments soupçonnés de présenter un danger pour la santé ne soient délivrés au patient.

2. Le système visé au paragraphe 1 couvre la réception et le traitement des notifications de médicaments soupçonnés d'être falsifiés et de médicaments soupçonnés de présenter des défauts de qualité. Le système couvre également les rappels de médicaments effectués par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou les retraits de médicaments du marché, ordonnés par les autorités compétentes des États membres ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, par la Commission auprès de tous les acteurs concernés de la chaîne d'approvisionnement, pendant et en dehors des heures de travail normales. Le système permet également les rappels des médicaments auprès des patients qui ont reçu ces médicaments, le cas échéant avec l'assistance de professionnels de la santé.

3. Si les médicaments en question sont soupçonnés de présenter un risque grave pour la santé publique, l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ces produits ont été identifiés en premier lieu transmet, dans les meilleurs délais, une notification d'alerte rapide à tous les États membres et à tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement dans ledit État membre. S'il apparaît que les médicaments en cause ont été délivrés aux patients, des communiqués publics sont diffusés d'urgence, dans un délai de 24 heures, de manière à procéder au rappel de ces médicaments auprès des patients. Ces communiqués contiennent des informations suffisantes sur le défaut de qualité ou la falsification soupçonnés et sur les risques encourus.

*Article 198*

Suspension et retrait d'une autorisation de fabrication

L'autorité compétente de l'État membre peut, outre les mesures prévues à l'article 196, soit suspendre la fabrication ou l'importation de médicaments en provenance de pays tiers, soit suspendre ou retirer l'autorisation de fabrication pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci en cas de non-respect des articles 144, 147, 153 et 191.

*Article 199*

Refus, suspension ou retrait dans les limites de la directive

1. L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ne peut être refusée, suspendue ou retirée que pour les raisons énumérées dans la présente directive.

2. Toute décision de suspension de fabrication ou d'importation de médicaments en provenance de pays tiers, d'interdiction de délivrance et de retrait du marché d'un médicament ne peut être prise que pour les raisons énumérées à l'article 195, paragraphe 5, et à l'article 196.

Chapitre XVI

Dispositions générales

*Article 200*

Autorités compétentes des États membres

1. Les États membres désignent les autorités compétentes chargées d'accomplir des tâches en application de la présente directive.

2. Les États membres veillent à ce que des ressources financières suffisantes soient disponibles pour permettre aux autorités compétentes de disposer du personnel et des autres ressources***, y compris l'infrastructure numérique appropriée,*** nécessaires pour mener à bien les activités requises au titre de la présente directive et du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé]. ***[Am. 312]***

3. Les autorités compétentes des États membres coopèrent entre elles ainsi qu'avec l'Agence et la Commission dans l'accomplissement des tâches qui leur incombent en vertu de la présente directive et du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] afin d'assurer leur bonne mise en œuvre et de les contrôler dûment. Les autorités compétentes des États membres se transmettent toutes les informations nécessaires.

4. Les autorités compétentes des États membres peuvent traiter des données de santé à caractère personnel provenant de sources autres que des études cliniques***, y compris des données réelles,*** pour soutenir leurs missions de santé publique et, en particulier, l'évaluation et le contrôle des médicaments, dans le but d'améliorer la solidité de l'évaluation scientifique ou de vérifier les allégations du demandeur ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. ***[Am. 313]***

Le traitement des données à caractère personnel au titre de la présente directive est soumis au règlement (UE) 2016/679 et au règlement (UE) 2018/1725, selon le cas.

*Article 201*

Coopération avec d'autres autorités

1. Les États membres, dans l'application de la présente directive, veillent à ce que les autorités compétentes des États membres consultent ***l'Agence et*** les autorités compétentes instituées en vertu du règlement (UE) nº [règlement SoHO] lorsque des questions se posent en ce qui concerne le statut réglementaire d'un médicament, eu égard à son lien avec des substances d'origine humaine visées dans ledit règlement. ***[Am. 314]***

2. Les États membres, dans l'application de la présente directive, prennent les mesures nécessaires en vue d'assurer la coopération entre les autorités compétentes pour les médicaments et les autorités douanières.

***2 bis. Afin d'améliorer la sécurité réglementaire et la coopération transsectorielle, la Commission organise, si nécessaire, des réunions conjointes entre l'Agence et les organismes consultatifs et réglementaires compétents établis en vertu d'autres législations de l'Union afin d'évaluer, aux fins de la présente directive, les tendances et les questions émergentes relatives au statut réglementaire des produits et de parvenir à un accord sur des principes communs en matière de statut réglementaire. Les résumés et conclusions de ces réunions conjointes sont mis à la disposition du public, y compris les avis et conclusions de chacun des organismes respectifs. [Am. 315]***

*Article 202*

Échange d'informations entre les États membres sur les autorisations de fabrication ou de distribution en gros de médicaments

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les autorités compétentes des États membres concernés se communiquent mutuellement les informations nécessaires pour garantir le respect des exigences concernant les autorisations visées aux articles 142 et 163, les certificats visés à l'article 188, paragraphe 13, ou les autorisations de mise sur le marché.

2. Sur demande motivée, les États membres envoient, par voie électronique, le rapport visé à l'article 188 aux autorités compétentes d'un autre État membre ou à l'Agence.

3. Les conclusions rendues conformément à l'article 188, paragraphes 13 et 14, sont valables dans l'ensemble de l'Union.

4. Toutefois, dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'un État membre ne peut, pour des raisons ayant trait à la santé publique, accepter les conclusions d'une inspection effectuée en vertu de l'article 188, paragraphe 1, il en informe dans les meilleurs délais la Commission et l'Agence. L'Agence informe les États membres concernés.

5. Lorsque la Commission est informée de ces divergences, elle peut, après consultation des États membres concernés, demander à l'inspecteur qui a procédé à la première inspection d'en effectuer une nouvelle. Cet inspecteur peut être accompagné par deux inspecteurs d'États membres qui ne sont pas parties au différend.

*Article 203*

Information sur l'interdiction de délivrance ou toute autre mesure relative à une autorisation de mise sur le marché

1. Chaque État membre prend toutes les dispositions utiles pour que les décisions d'autorisation de mise sur le marché, de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, d'annulation de décision de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, d'interdiction de délivrance ou de retrait du marché, ainsi que leurs motifs, soient portés à la connaissance de l'Agence dans les meilleurs délais.

2. Outre la notification faite en application de l'article 116 du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé], le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché déclare, dans les meilleurs délais, si la mesure notifiée est fondée sur l'un des motifs exposés à l'article 195 ou à l'article 196, paragraphe 1.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché procède également à la notification au titre du paragraphe 2 dans les cas où la mesure est prise à l'égard d'un pays tiers et est fondée sur l'un des motifs exposés à l'article 195 ou à l'article 196, paragraphe 1.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché avertit en outre l'Agence lorsque la mesure visée au paragraphe 2 ou 3 est fondée sur l'un des motifs exposés à l'article 195 ou à l'article 196, paragraphe 1.

5. L'Agence transmet dans les meilleurs délais les notifications reçues en vertu du paragraphe 4 à tous les États membres.

6. Les États membres veillent à ce qu'une information appropriée relative à toute mesure prise en application des paragraphes 1 et 2 susceptible d'avoir une incidence sur la protection de la santé publique dans des pays tiers soit communiquée dans les meilleurs délais à l'Organisation mondiale de la santé avec copie à l'Agence.

7. Chaque année, l'Agence publie une liste des médicaments pour lesquels les autorisations de mise sur le marché ont été refusées, retirées ou suspendues dans l'Union, dont la délivrance a été interdite ou qui ont été retirés du marché, en mentionnant les raisons d'une telle mesure.

*Article 204*

Notification des décisions relatives aux autorisations de mise sur le marché

1. Toute décision visée par la présente directive et prise par l'autorité compétente d'un État membre est motivée de façon précise.

2. Elle est notifiée à l'intéressé avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours peut être présenté.

3. Les décisions d'accorder ou de retirer une autorisation de mise sur le marché sont rendues publiques.

*Article 205*

Autorisation d'un médicament pour des raisons de santé publique

1. En l'absence d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une demande en cours pour un médicament autorisé dans un autre État membre conformément aux dispositions du chapitre III, un État membre peut, pour des raisons de santé publique justifiées, autoriser la mise sur le marché de ce médicament.

2. Lorsqu'un État membre recourt à cette possibilité, il adopte les mesures nécessaires pour garantir que les exigences de la présente directive sont respectées, notamment celles visées aux chapitres IV, VI, IX, XIII et XIV ainsi qu'à l'article 206. Les États membres peuvent décider que l'article 74, paragraphes 1 à 3, ne s'applique pas aux médicaments autorisés en vertu du paragraphe 1.

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

a) notifie au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans l'État membre dans lequel le médicament concerné est autorisé, la proposition d'accorder une autorisation de mise sur le marché en application du présent article pour le médicament en question;

b) peut demander à l'autorité compétente de l'État membre concerné de fournir des copies du rapport d'évaluation visé à l'article 43, paragraphe 5, et de l'autorisation de mise sur le marché valable pour le médicament concerné. Si la demande lui en est faite, l'autorité compétente de cet État membre fournit, dans les trente jours à compter de la réception de la demande, une copie du rapport d'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné.

4. La Commission établit un registre accessible au public des médicaments autorisés en vertu du paragraphe 1. Les États membres notifient à la Commission toute autorisation de mise sur le marché d'un médicament, ou toute suspension de cette autorisation, au titre du paragraphe 1, y compris le nom ou la raison sociale et l'adresse permanente du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. La Commission modifie le registre des médicaments en conséquence et veille à ce qu'il puisse être consulté sur son site web.

*Article 206*

Sanctions

1. Les États membres déterminent le régime des sanctions applicables aux violations des dispositions nationales prises en application de la présente directive et prennent toutes les mesures nécessaires pour assurer la mise en œuvre de celles-ci. Les sanctions doivent être efficaces, proportionnées et dissuasives. Les États membres informent la Commission, sans retard, du régime ainsi déterminé et des mesures ainsi prises, de même que, sans retard, de toute modification apportée ultérieurement à ce régime ou à ces mesures.

Les sanctions ne sont pas inférieures à celles applicables à des infractions au droit national d'une nature et d'une importance similaires.

***1 bis. Lorsqu'elles déterminent le type et le niveau des sanctions à infliger en cas d'infraction, les autorités compétentes des États membres tiennent dûment compte de toutes les circonstances pertinentes de l'infraction en question et des éléments suivants:***

***a) la nature, la gravité et l'ampleur de la violation;***

***b) le caractère répétitif ou singulier de la violation;***

***c) le cas échéant, le fait que l'infraction a été commise délibérément ou par négligence;***

***d) toute mesure prise par l'auteur de l'infraction afin d'atténuer ou de réparer le préjudice causé;***

***e) le niveau de coopération établi avec les autorités compétentes en vue de remédier à la violation et d'en atténuer les éventuels effets négatifs. [Am. 316]***

2. Le régime des sanctions visé au paragraphe 1, premier alinéa, s'applique, entre autres, aux infractions suivantes:

a) la fabrication, la distribution, le courtage, l'importation et l'exportation de médicaments falsifiés, ainsi que la vente à distance de médicaments falsifiés au public;

b) le non-respect des dispositions énoncées dans la présente directive concernant la fabrication, la distribution, l'importation et l'exportation de substances actives;

c) le non-respect des dispositions énoncées dans la présente directive concernant l'utilisation d'excipients;

d) le non-respect des dispositions énoncées dans la présente directive concernant la pharmacovigilance;

e) le non-respect des dispositions énoncées dans la présente directive concernant la publicité.

***e bis) le non-respect des obligations énoncées à l'article 58 bis donne lieu à l'imposition de sanctions financières effectives, proportionnées et dissuasives. [Am. 317]***

3. Le cas échéant, les sanctions tiennent compte du risque pour la santé publique que présente la falsification de médicaments.

*Article 207*

Collecte ***et gestion*** des médicaments inutilisés ou périmés ***[Am. 318]***

Les États membres veillent à la mise en place de systèmes de collecte ***et de gestion*** appropriés des médicaments inutilisés ou périmés ***et à ce que les médicaments collectés soient gérés de manière appropriée, sans aucun rejet techniquement évitable dans l'environnement***. ***[Am. 319]***

***1 bis. Au plus tard le... [18 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], les États membres élaborent des plans nationaux qui comprennent des mesures conçues pour:***

***a) surveiller les taux d'élimination correcte et incorrecte des médicaments non utilisés et périmés;***

***b) informer le grand public des risques pour l'environnement liés à l'élimination incorrecte des médicaments, en particulier ceux qui contiennent des substances visées à l'article 22, paragraphe 2;***

***c) informer les professionnels de la santé des risques pour l'environnement liés à l'élimination incorrecte des médicaments non utilisés ou périmés, en particulier ceux qui contiennent des substances visées à l'article 22, paragraphe 2;***

***d) augmenter le taux d'élimination correcte des médicaments non utilisés ou périmés; et***

***e) désigner les acteurs publics ou privés, ou les deux, responsables des systèmes de collecte visés au paragraphe 1. [Am. 320]***

***1 ter. Les États membres soumettent les plans nationaux à la Commission. [Am. 321]***

*Article 208*

Déclaration d'intérêts

1. Dans un souci d'indépendance et de transparence, les États membres veillent à ce que les agents de l'autorité compétente chargés d'octroyer les autorisations, les rapporteurs et les experts chargés de l'autorisation et du contrôle des médicaments n'aient dans l'industrie pharmaceutique aucun intérêt financier***, direct ou indirect,*** ou ***aucun*** autre ***intérêt*** qui pourrait nuire à leur impartialité ***et à leur indépendance***. Ces personnes font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers ***et actualisent cette déclaration chaque année et chaque fois que cela est nécessaire***. ***La déclaration est communiquée sur demande. [Am. 322]***

2. En outre, les États membres veillent à ce que l'autorité compétente rende publics son règlement interne et celui de ses comités***, y compris leurs groupes de travail et leurs groupes d'experts***, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires. ***[Am. 323]***

Chapitre XVII

Dispositions particulières applicables à Chypre, à l'Irlande, à Malte et au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord

*Article 209*

Dispositions applicables au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord

1. Par dérogation à l'article 5, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord peuvent autoriser temporairement la délivrance aux patients d'Irlande du Nord d'un médicament appartenant aux catégories visées à l'article 3, paragraphes 1 et 2, du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], pour autant que toutes les conditions suivantes soient remplies:

a) le médicament concerné a obtenu une autorisation de mise sur le marché octroyée par l'autorité compétente du Royaume-Uni pour les parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord;

b) le médicament concerné est uniquement mis à la disposition des patients ou des consommateurs finaux sur le territoire de l'Irlande du Nord et n'est pas mis à disposition dans un autre État membre.

L'autorisation temporaire a une validité maximale de six mois.

Nonobstant la validité spécifiée, l'autorisation temporaire devient caduque si le médicament concerné a obtenu une autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 13 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé] ou si une telle autorisation de mise sur le marché a été refusée conformément audit article.

2. Par dérogation à l'article 56, paragraphe 4, des autorisations de mise sur le marché peuvent être octroyées par les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord:

a) aux demandeurs établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord;

b) aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, conformément à la procédure de reconnaissance mutuelle ou à la procédure décentralisée prévues au chapitre III, sections 3 et 4.

Les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord peuvent prolonger les autorisations de mise sur le marché déjà octroyées avant le 20 avril 2022 aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

3. Par dérogation à l'article 33, paragraphes 1, 3 et 4, et à l'article 35, paragraphe 1, si une demande d'autorisation de mise sur le marché est présentée dans un ou plusieurs États membres et au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, ou si une demande d'autorisation de mise sur le marché est présentée au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord pour un médicament qui fait déjà l'objet d'un examen ou qui a déjà été autorisé dans un État membre, la demande pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord n'a pas à être présentée conformément aux dispositions du chapitre III, sections 3 et 4, pour autant que toutes les conditions suivantes soient remplies:

a) l'autorisation de mise sur le marché pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord est octroyée par l'autorité compétente du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord dans le respect du droit de l'Union, et ce respect du droit de l'Union est assuré pendant la durée de validité de ladite autorisation de mise sur le marché;

b) les médicaments autorisés par l'autorité compétente du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord sont uniquement mis à la disposition des patients ou des consommateurs finaux sur le territoire de l'Irlande du Nord et ne sont mis à disposition dans aucun État membre.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché a déjà été octroyée pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord conformément aux dispositions du chapitre III, sections 3 et 4, avant le 20 avril 2022 est autorisé à retirer l'autorisation de mise sur le marché pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure décentralisée et à présenter une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ce médicament aux autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord conformément au paragraphe 1.

5. En ce qui concerne les essais de contrôle de la qualité visés à l'article 8 effectués dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord concernant des médicaments inscrits sur la liste visée à l'article 211, paragraphe 9, autres que ceux qui sont autorisés par la Commission, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord peuvent considérer qu'il existe un «cas justifié» au sens de l'article 8, point b), sans qu'il soit nécessaire de procéder à une évaluation au cas par cas, à condition:

a) que chaque lot des médicaments concernés soit mis en circulation par une personne qualifiée sur un site dans l'Union ou en Irlande du Nord ou par une personne qualifiée sur un site dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord qui applique des normes de qualité équivalentes à celles prévues à l'article 153;

b) que l'établissement désigné par le tiers qui effectue les essais de contrôle de la qualité soit supervisé par l'autorité compétente du Royaume-Uni, y compris au moyen de contrôles sur place;

c) que, si la mise en circulation des lots est effectuée par une personne qualifiée qui réside et exerce ses activités dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, le titulaire de l'autorisation de fabrication déclare ne pas disposer d'une personne qualifiée qui réside et exerce ses activités dans l'Union le 20 avril 2022.

6. Par dérogation à l'article 142, paragraphe 1, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord autorisent l'importation de médicaments en provenance de parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord par les titulaires d'une autorisation de distribution en gros visée à l'article 163, paragraphe 1, qui ne sont pas en possession d'une autorisation de fabrication correspondante, pour autant que toutes les conditions suivantes soient remplies:

a) les médicaments ont été soumis à des essais de contrôle de la qualité soit dans l'Union, conformément à l'article 153, paragraphe 3, soit dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, conformément à l'article 8, point b);

b) les médicaments ont fait l'objet d'une procédure de mise en circulation des lots effectuée par une personne qualifiée dans l'Union conformément à l'article 153, paragraphe 1, ou, pour les médicaments autorisés par les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord appliquant des normes de qualité équivalentes à celles prévues à l'article 153, paragraphe 1;

c) l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné a été octroyée conformément au droit de l'Union, par l'autorité compétente d'un État membre ou par la Commission, ou, en ce qui concerne les médicaments mis sur le marché de l'Irlande du Nord, par l'autorité compétente du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord;

d) les médicaments sont uniquement mis à la disposition des patients ou des consommateurs finaux dans l'État membre dans lequel ils sont importés ou, s'ils sont importés en Irlande du Nord, sont uniquement mis à la disposition des patients ou des consommateurs finaux en Irlande du Nord;

e) les médicaments portent les dispositifs de sécurité visés à l'article 67.

7. En ce qui concerne les lots de médicaments qui sont exportés vers des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord en provenance d'un État membre puis importés en Irlande du Nord, les contrôles à l'importation visés à l'article 153, paragraphe 1, premier et deuxième alinéas, ne sont pas requis, pour autant que ces lots aient été soumis à ces contrôles dans un État membre avant d'être exportés vers des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord et qu'ils soient accompagnés des comptes rendus de contrôle visés à l'article 153, paragraphe 1, troisième alinéa.

8. Lorsque l'autorisation de fabrication est octroyée par l'autorité compétente du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, la personne qualifiée visée à l'article 151, paragraphe 1, peut résider et exercer ses activités dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord. Le présent paragraphe ne s'applique pas lorsque le titulaire de l'autorisation de fabrication dispose déjà d'une personne qualifiée qui réside et exerce ses activités dans l'Union le 20 avril 2022.

9. Par dérogation à l'article 99, paragraphe 5, lorsque l'autorisation de mise sur le marché est octroyée par l'autorité compétente du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, la personne qualifiée visée à l'article 99, paragraphe 4, point a), peut résider et exercer ses activités dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord. Le présent paragraphe ne s'applique pas lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dispose déjà d'une personne qualifiée qui réside et exerce ses activités dans l'Union le 20 avril 2022.

10. Les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord publient sur leur site web une liste des médicaments auxquels elles ont appliqué ou ont l'intention d'appliquer les dérogations prévues au présent article, et elles veillent à ce que la liste soit mise à jour et gérée de manière indépendante, au minimum tous les six mois.

*Article 210*

Fonctions réglementaires exercées au Royaume-Uni

1. La Commission surveille de façon continue les évolutions au Royaume-Uni qui pourraient porter atteinte au niveau de protection en ce qui concerne les fonctions réglementaires visées à l'article 99, paragraphe 4, à l'article 151, paragraphe 3, à l'article 211, paragraphes 1, 2, 5 et 6, et à l'article 209, paragraphes 6 et 7, qui sont exercées dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, en tenant notamment compte:

a) des règles régissant l'octroi d'autorisations de mise sur le marché, les obligations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'octroi d'autorisations de fabrication, les obligations du titulaire de l'autorisation de fabrication, les personnes qualifiées et leurs obligations, les essais de contrôle de la qualité, la mise en circulation des lots et la pharmacovigilance, telles qu'établies dans la législation du Royaume-Uni;

b) du fait de savoir si les autorités compétentes du Royaume-Uni assurent l'application effective sur leur territoire des règles visées au point a), au moyen, entre autres, d'inspections et d'audits des titulaires d'autorisations de mise sur le marché, des titulaires d'autorisations de fabrication et des grossistes établis sur leur territoire, ainsi que de contrôles sur place effectués dans leurs locaux concernant l'exercice des fonctions réglementaires visées au point a).

2. Lorsque la Commission estime que le niveau de protection de la santé publique assuré par le Royaume-Uni au moyen de règles régissant la production, la distribution et l'utilisation des médicaments ainsi que de l'application effective de ces règles n'est plus substantiellement équivalent à celui garanti dans l'Union, ou lorsqu'elle ne dispose pas d'informations suffisantes lui permettant de déterminer que le Royaume-Uni assure un niveau substantiellement équivalent de protection de la santé publique, elle informe le Royaume-Uni par notification écrite de cette constatation et des raisons détaillées qui la motivent.

Pendant une période de six mois suivant la notification écrite effectuée en vertu du premier alinéa, la Commission engage des consultations avec le Royaume-Uni en vue de remédier à la situation ayant donné lieu à ladite notification écrite. Dans certains cas justifiés, la Commission peut prolonger cette période de trois mois.

3. S'il n'est pas remédié à la situation ayant donné lieu à la rédaction de la notification écrite en vertu du paragraphe 2, premier alinéa, dans le délai visé au paragraphe 2, second alinéa, la Commission est habilitée à adopter un acte délégué modifiant ou complétant les dispositions dont l'application est suspendue parmi celles visées au paragraphe 1.

4. Lorsqu'un acte délégué a été adopté en vertu du paragraphe 3, les dispositions visées à la phrase introductive du paragraphe 1, telles que précisées dans l'acte délégué, cessent de s'appliquer le premier jour du mois suivant l'entrée en vigueur de l'acte délégué.

5. Lorsqu'il a été remédié à la situation ayant donné lieu à l'adoption de l'acte délégué en vertu du paragraphe 3, la Commission adopte un acte délégué précisant les dispositions suspendues qui s'appliquent à nouveau. Dans ce cas, les dispositions précisées dans l'acte délégué adopté en vertu du présent paragraphe s'appliquent de nouveau le premier jour du mois suivant l'entrée en vigueur de l'acte délégué visé dans le présent paragraphe.

*Article 211*

Dispositions applicables à Chypre, à l'Irlande et à Malte jusqu'au 31 décembre 2024

1. Par dérogation à l'article 56, paragraphe 4, des autorisations de mise sur le marché peuvent être octroyées, conformément à la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure décentralisée prévues au chapitre III, sections 3 et 4, aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

Jusqu'au 31 décembre 2024, les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande et de Malte peuvent prolonger les autorisations de mise sur le marché déjà octroyées avant le 20 avril 2022 aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

Les autorisations de mise sur le marché octroyées ou prolongées par les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande ou de Malte conformément aux premier et deuxième alinéas deviennent caduques au plus tard le 31 décembre 2026.

2. En ce qui concerne les essais de contrôle de la qualité visés à l'article 8 effectués dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord concernant des médicaments inscrits sur la liste visée au paragraphe 9 autres que ceux qui sont autorisés par la Commission, jusqu'au 31 décembre 2024, les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande et de Malte peuvent considérer qu'il existe un «cas justifié» au sens de l'article 8, point b), sans qu'il soit nécessaire de procéder à une évaluation au cas par cas, à condition:

a) que chaque lot des médicaments concernés soit mis en circulation par une personne qualifiée sur un site dans l'Union ou en Irlande du Nord ou par une personne qualifiée sur un site dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord qui applique des normes de qualité équivalentes à celles prévues à l'article 153, paragraphe 1;

b) que l'établissement désigné par le tiers qui effectue les essais de contrôle de la qualité soit supervisé par l'autorité compétente du Royaume-Uni, y compris au moyen de contrôles sur place;

c) que, si la mise en circulation des lots est effectuée par une personne qualifiée qui réside et exerce ses activités dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, le titulaire de l'autorisation de fabrication déclare ne pas disposer d'une personne qualifiée qui réside et exerce ses activités dans l'Union le 20 avril 2022.

3. Par dérogation à l'article 142, paragraphe 1, les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande et de Malte autorisent l'importation de médicaments en provenance de parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord par les titulaires d'une autorisation de distribution en gros visés à l'article 163, paragraphe 1, qui ne sont pas en possession d'une autorisation de fabrication correspondante, pour autant que toutes les conditions suivantes soient remplies:

a) les médicaments ont été soumis à des essais de contrôle de la qualité soit dans l'Union, conformément à l'article 153, paragraphe 3, soit dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, conformément à l'article 8, point b);

b) les médicaments ont fait l'objet d'une procédure de mise en circulation des lots effectuée par une personne qualifiée dans l'Union conformément à l'article 153, paragraphe 1, ou, pour les médicaments autorisés par les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord appliquant des normes de qualité équivalentes à celles prévues à l'article 153, paragraphe 1;

c) l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné a été octroyée conformément au droit de l'Union, par l'autorité compétente d'un État membre ou par la Commission, ou, en ce qui concerne les médicaments mis sur le marché de l'Irlande du Nord, par l'autorité compétente du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord;

d) les médicaments sont uniquement mis à la disposition des patients ou des consommateurs finaux dans l'État membre dans lequel ils sont importés ou, s'ils sont importés en Irlande du Nord, sont uniquement mis à la disposition des patients ou des consommateurs finaux en Irlande du Nord;

e) les médicaments portent les dispositifs de sécurité visés à l'article 67.

L'article 166, paragraphe 1, point b), ne s'applique pas aux importations qui remplissent les conditions énoncées au premier alinéa.

4. En ce qui concerne les lots de médicaments qui sont exportés vers des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord en provenance d'un État membre puis importés jusqu'au 31 décembre 2024 à Chypre, en Irlande ou à Malte, les contrôles à l'importation visés à l'article 153, paragraphe 1, premier et deuxième alinéas, ne sont pas requis, pour autant que ces lots aient été soumis à ces contrôles dans un État membre avant d'être exportés vers des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord et qu'ils soient accompagnés des comptes rendus de contrôle visés à l'article 153, paragraphe 1, troisième alinéa.

5. Par dérogation à l'article 205, paragraphe 1, jusqu'au 31 décembre 2024, en l'absence d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en cours, les autorités compétentes de Chypre et de Malte peuvent, pour des raisons de santé publique justifiées, autoriser la mise sur leur marché national d'un médicament autorisé dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

Les autorités compétentes de Chypre et de Malte peuvent également maintenir en vigueur ou, jusqu'au 31 décembre 2024, prolonger les autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu de l'article 205, paragraphe 1, avant le 20 avril 2022 qui autorisent la mise sur leur marché national d'un médicament autorisé dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

Les autorisations octroyées, prolongées ou maintenues en vigueur en vertu du premier ou du deuxième alinéa ne sont pas valables après le 31 décembre 2026.

6. Par dérogation à l'article 56, paragraphe 4, les autorités compétentes de Malte et de Chypre peuvent octroyer les autorisations de mise sur le marché visées au paragraphe 5 aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

7. Lorsque les autorités compétentes de Chypre ou de Malte octroient ou prolongent une autorisation de mise sur le marché telle que visée au paragraphe 5, elles veillent au respect des exigences de la présente directive.

8. Avant d'octroyer une autorisation de mise sur le marché en vertu du paragraphe 5, les autorités compétentes de Chypre ou de Malte:

a) notifient au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord la proposition d'octroyer une autorisation de mise sur le marché ou de prolonger une autorisation de mise sur le marché en vertu des paragraphes 5 à 8 pour le médicament concerné;

b) peuvent demander à l'autorité compétente du Royaume-Uni de fournir les informations pertinentes concernant l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné.

9. Les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande et de Malte publient sur leur site web une liste des médicaments auxquels elles ont appliqué ou ont l'intention d'appliquer les dérogations prévues au présent article et veillent à ce que la liste soit mise à jour et gérée de manière indépendante, au minimum tous les six mois.

*Article 212*

Dérogations applicables aux médicaments mis sur le marché à Chypre, en Irlande, à Malte ou en Irlande du Nord

Les dérogations prévues à l'article 211, paragraphes 1 et 6, à l'article 8, à l'article 209, paragraphes 6 et 7, à l'article 153, paragraphe 3, à l'article 99, paragraphe 4, et à l'article 211, paragraphe 5 ne portent pas préjudice aux obligations incombant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament mis sur les marchés de Chypre, de l'Irlande, de Malte ou de l'Irlande du Nord définies dans la présente directive.

Chapitre XVIII

Dispositions finales

*Article 213*

Modification des annexes

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 215 modifiant les annexes I à VI afin de les adapter aux progrès scientifiques et techniques et modifiant l'article 22 en ce qui concerne les exigences en matière d'ERE énoncées aux paragraphes 2, 3, 4 et 6 dudit article.

*Article 214*

Comité permanent des médicaments à usage humain

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain. Ledit comité est un comité au sens du règlement (UE) nº 182/2011.

2. Lorsqu'il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 du règlement (UE) nº 182/2011 s'applique.

3. Lorsque l'avis du comité doit être obtenu par procédure écrite et qu'il est fait référence au présent paragraphe, ladite procédure est close sans résultat lorsque, dans le délai pour émettre un avis, le président du comité le décide.

4. Le règlement intérieur***, les listes des entités participant à ses réunions, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires,*** du comité permanent des médicaments à usage humain est rendu public. ***[Am. 324]***

5. Le comité permanent des médicaments à usage humain veille à ce que son règlement intérieur soit adapté à la nécessité de mettre rapidement les médicaments à la disposition des patients et tienne compte des tâches qui lui incombent en vertu du chapitre III et de la procédure prévue à l'article 42.

*Article 215*

Exercice des délégations

1. Le pouvoir d'adopter des actes délégués conféré à la Commission est soumis aux conditions fixées au présent article.

2. Le pouvoir d'adopter des actes délégués visé à l'article 4, paragraphe 2, à l'article 24, paragraphe 5, à l'article 25, paragraphe 9, à l'article 26, paragraphe 3, à l'article 27, paragraphe 3, à l'article 28, paragraphes 2 et 3, à l'article 63, paragraphe 5, à l'article 65, paragraphe 2, à l'article 67, paragraphe 2, à l'article 88, paragraphe 1, à l'article 92, paragraphe 4, à l'article 126, paragraphe 1, à l'article 150, paragraphe 3, à l'article 153, paragraphe 4, à l'article 161, à l'article 210, paragraphe 4, et à l'article 213 est conféré à la Commission pour une période de cinq ans à compter du [OP: merci d'insérer la date d'entrée en vigueur de la présente directive]. La Commission élabore un rapport relatif à la délégation de pouvoir au plus tard neuf mois avant la fin de la période de cinq ans. La délégation de pouvoir est tacitement prorogée pour des périodes d'une durée identique, sauf si le Parlement européen ou le Conseil s'oppose à cette prorogation, trois mois au plus tard avant la fin de chaque période.

Le pouvoir d'adopter des actes délégués visé à l'article 210, paragraphes 3 et 5, est conféré à la Commission pour une durée indéterminée à compter du [OP: merci d'insérer la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

3. La délégation de pouvoir visée à l'article 4, paragraphe 2, à l'article 24, paragraphe 5, à l'article 25, paragraphe 9, à l'article 26, paragraphe 3, à l'article 27, paragraphe 3, à l'article 28, paragraphes 2 et 3, à l'article 63, paragraphe 5, à l'article 65, paragraphe 2, à l'article 67, paragraphe 2, à l'article 88, paragraphe 1, à l'article 92, paragraphe 4, à l'article 126, paragraphe 1, à l'article 150, paragraphe 3, à l'article 153, paragraphe 4, à l'article 161, à l'article 210, paragraphe 4, et à l'article 213 peut être révoquée à tout moment par le Parlement européen ou le Conseil. La décision de révocation met fin à la délégation de pouvoir qui y est précisée. La révocation prend effet le jour suivant celui de la publication de ladite décision au *Journal officiel de l'Union européenne* ou à une date ultérieure qui est précisée dans ladite décision. Elle ne porte pas atteinte à la validité des actes délégués déjà en vigueur.

4. Avant l'adoption d'un acte délégué, la Commission consulte les experts désignés par chaque État membre, conformément aux principes définis dans l'accord interinstitutionnel «Mieux légiférer» du 13 avril 2016.

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

6. Un acte délégué adopté en vertu de l'article 6, paragraphe 2, de l'article 24, paragraphe 5, de l'article 26, paragraphe 3, de l'article 27, paragraphe 3, de l'article 28, paragraphes 2 et 3, de l'article 63, paragraphe 5, de l'article 65, paragraphe 2, de l'article 67, paragraphe 2, de l'article 88, paragraphe 1, de l'article 92, paragraphe 4, de l'article 126, paragraphe 1, de l'article 150, paragraphe 3, de l'article 153, paragraphe 4, de l'article 161, de l'article 210, paragraphe 4, et de l'article 213 n'entre en vigueur que si le Parlement européen ou le Conseil n'ont pas exprimé d'objections dans un délai de deux mois à compter de la notification de cet acte au Parlement européen et au Conseil ou si, avant l'expiration de ce délai, le Parlement européen et le Conseil ont tous deux informé la Commission de leur intention de ne pas exprimer d'objections. Ce délai est prolongé de deux mois à l'initiative du Parlement européen ou du Conseil.

*Article 216*

Rapport

1. Au plus tard le [OP: merci d'insérer la date correspondant à 10 ans après 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive], la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'application de la présente directive, comprenant une évaluation de la réalisation de ses objectifs et des ressources nécessaires à sa mise en œuvre***, notamment en ce qui concerne le cadre révisé pour les périodes de protection réglementaire des données. [Am. 325]***

***1 bis. Au plus tard le... [deux ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport examinant la pertinence du cadre pour les produits homéopathiques, notamment les aspects liés à la santé publique et à la protection des patients. Le rapport s'accompagne, le cas échéant, d'une proposition législative. [Am. 326]***

***Article 216 bis***

***Favoriser la recherche, l'innovation et la production de médicaments dans l'Union***

***1. La Commission élabore une stratégie visant à favoriser la recherche, l'innovation et la production de médicaments dans l'Union, fondée sur les résultats publiés dans le rapport visé au paragraphe 2. Les États membres sont encouragés à prendre part à cette stratégie.***

***2. Au plus tard le... [deux ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], la Commission présente une analyse d'impact évaluant les mesures qui peuvent être mises en œuvre à l'échelle de l'Union et au niveau des États membres pour favoriser la recherche, l'innovation et la production de médicaments critiques dans l'Union. Ce rapport évalue l'effet de mesures telles que:***

***a) les financements et les mesures d'incitation en amont et en aval destinés à favoriser la recherche et l'innovation dans l'Union, notamment les financements publics et privés en faveur de la recherche et de l'innovation aux stades préclinique et clinique;***

***b) les partenariats public-privé dans le domaine de la recherche et de l'innovation;***

***c) le soutien réglementaire aux entités publiques de recherche et d'innovation;***

***d) les mesures d'incitation à la production de médicaments critiques au sein de l'Union.***

***Les mesures proposées sont conformes au développement de l'autonomie stratégique de l'Union en matière de médicaments. [Am. 327]***

*Article 217*

Abrogations

1. La directive 2001/83/CE est abrogée avec effet au [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

2. La directive 2009/35/CE est abrogée avec effet au [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

3. Les références faites aux directives 2001/83/CE et 2009/35/CE, abrogées, s'entendent comme faites à la présente directive. Les références faites à la directive 2001/83/CE, abrogée, sont à lire selon le tableau de correspondance figurant à l'annexe VIII.

*Article 218*

Dispositions transitoires

1. Les procédures concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments validées conformément à l'article 19 de la directive 2001/83/CE avant le [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive] et qui étaient en cours le [OP: merci d'insérer la date correspondant au jour précédant 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive] sont menées à leur terme conformément à l'article 29.

2. Les procédures engagées sur la base des articles 29, 30, 31 et 107 *decies* de la directive 2001/83/CE avant le [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive] et qui étaient en cours le [OP: merci d'insérer la date correspondant au jour précédant 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive] sont menées à leur terme conformément aux articles 32 à 34 ou à l'article 107 *duodecies*, selon le cas, de ladite directive, tels qu'ils s'appliquent le [OP: merci d'insérer la date correspondant au jour précédant 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

3. La présente directive s'applique également aux médicaments autorisés conformément à la directive 2001/83/CE avant le [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

La présente directive s'applique également aux enregistrements de médicaments homéopathiques et de médicaments traditionnels à base de plantes effectués conformément à la directive 2001/83/CE avant le [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

4. Par dérogation aux dispositions du chapitre VI, les médicaments mis sur le marché conformément à la directive 2001/83/CE avant le [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive] peuvent continuer à être mis à disposition sur le marché jusqu'au [OP: merci d'insérer la date correspondant à 5 ans après 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive], à condition qu'ils soient conformes aux dispositions relatives à l'étiquetage et à la notice énoncées au titre V de la directive 2001/83/CE, telles qu'elles s'appliquent le [OP: merci d'insérer la date correspondant au jour précédant 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

5. Par dérogation à l'article 81, les médicaments de référence pour lesquels la demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée avant le [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive] sont soumis aux dispositions relatives aux périodes de protection des données prévues à l'article 10 de la directive 2001/83/CE, telles qu'elles s'appliquent au [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive] jusqu'au [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

6. Par dérogation au paragraphe 3, les obligations de notification visées à l'article 57 ne s'appliquent pas aux médicaments autorisés conformément à la directive 2001/83/CE avant le [OP: merci d'insérer la date correspondant à 18 mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

*Article 219*

Transposition

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

2. Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Elles contiennent également une mention précisant que les références faites, dans les dispositions législatives, réglementaires et administratives en vigueur, aux directives abrogées par la présente directive s'entendent comme faites à la présente directive. Les modalités de cette référence et la formulation de cette mention sont arrêtées par les États membres.

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

*Article 220*

Entrée en vigueur

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

*Article 221*

Destinataires

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à …, le

| | |
|---|---|
| *Par le Parlement européen* | *Par le Conseil* |
| *La présidente* | *Le président* |

Annexe I

INFORMATIONS VISÉES DANS LA DEMANDE

1) Nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur et, le cas échéant, du fabricant.

2) Nom du médicament.

3) Composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament comprenant la mention de sa dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation mondiale de la santé quand la DCI du médicament existe, ou la mention de la dénomination chimique.

4) Une évaluation des risques pour l'environnement (ERE) conformément aux exigences énoncées aux articles 22 et 23.

5) Pour les médicaments à usage humain consistant en organismes génétiquement modifiés ou en contenant, une évaluation des risques pour l'environnement identifiant et caractérisant les dangers possibles pour la santé humaine, les animaux et l'environnement. L'évaluation est effectuée conformément aux éléments décrits à l'article 8 du [règlement (CE) n° 726/2004 révisé] et aux exigences de l'annexe II de la présente directive, sur la base des principes énoncés à l'annexe II de la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil ([1]), en tenant compte des spécificités des médicaments.

6) Description du mode de fabrication.

7) Indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables.

8) Posologie, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée présumée de stabilité.

9) Explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi qu'une indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement.

10) Description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant.

11) Une confirmation écrite attestant que le fabricant du médicament a vérifié que le fabricant de la substance active a respecté les principes des bonnes pratiques de fabrication en effectuant des audits, conformément à l'article 160. Cette confirmation écrite mentionne la date de l'audit et inclut une déclaration attestant que les résultats obtenus permettent d'affirmer que la fabrication est conforme aux principes des bonnes pratiques de fabrication.

12) Résultats des:

a) essais pharmaceutiques (physicochimiques, biologiques ou microbiologiques),

b) essais non cliniques (toxicologiques et pharmacologiques),

c) essais cliniques.

13) Le cas échéant, des preuves provenant d'autres sources de données cliniques (études cliniques non interventionnelles, registres).

([1]) Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil – Déclaration de la Commission (JO L 106 du 17.4.2001, p. 1).

14) Un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du demandeur et comprenant les éléments suivants:

a) une preuve établissant que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance,

b) l'indication des États membres où la personne qualifiée réside et exerce ses activités,

c) les coordonnées de la personne qualifiée,

d) une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste qu'il dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités énoncées au chapitre VI,

e) l'adresse du lieu où le dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné est conservé.

15) Le plan de gestion des risques décrivant le système de gestion des risques que le demandeur mettra en place pour le médicament concerné, accompagné de son résumé.

16) Une déclaration attestant que les essais cliniques effectués en dehors de l'Union européenne répondent aux exigences éthiques du règlement (UE) nº 536/2014.

17) Un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 62, une maquette de l'emballage extérieur comportant les mentions prévues à l'annexe IV et du conditionnement primaire du médicament comportant les mentions prévues à l'article 66 ainsi que la notice conformément à l'article 64.

18) Un document duquel il ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des médicaments.

19) Des copies des documents suivants:

a) toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour le médicament dans un autre État membre ou dans un pays tiers, un résumé des informations de sécurité comprenant les données qui figurent dans les rapports périodiques actualisés de sécurité, lorsqu'ils sont disponibles, et les notifications d'effets indésirables suspectés, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise en conformité avec la présente directive est à l'examen,

b) le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en application de l'article 62 ou approuvé par les autorités compétentes de l'État membre en application de l'article 43, ainsi que la notice proposée conformément à l'article 64 ou approuvée par les autorités compétentes de l'État membre conformément à l'article 76,

c) les détails de toute décision de refus d'une autorisation de mise sur le marché, que ce soit dans l'Union ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision.

20) Une copie de toute désignation du médicament en tant que médicament orphelin au sens de l'article 63 du [règlement (CE) nº 726/2004 révisé], accompagnée d'une copie de l'avis correspondant de l'Agence.

21) Lorsqu'elle concerne un médicament antimicrobien, la demande contient également:

a) un plan de gestion des antimicrobiens ***et d'accès aux antimicrobiens*** qui expose en particulier: ***[Am. 328]***

i) les informations relatives aux mesures d'atténuation du risque permettant de limiter le développement de résistance aux antimicrobiens liée à l'utilisation, la prescription et l'administration du médicament en cause,

ii) la manière dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché entend surveiller la résistance au médicament antimicrobien et en informer l'autorité compétente;

***ii bis) des informations sur les mesures relatives à une stratégie de promotion de l'accès, y compris la capacité proposée pour la chaîne de production; [Am. 329]***

***ii ter) des informations sur les mesures permettant de garantir que les autorisations de mise sur le marché sont reçues rapidement pour les territoires clés; et [Am. 330]***

***ii quater) des informations sur les mesures visant à contrôler l'efficacité de la gestion et de l'accès. [Am. 331]***

b) une description des exigences spéciales en matière d'information énoncées à l'article 58;

c) des précisions sur la taille de l'emballage, qui doivent correspondre à la posologie habituelle et à la durée du traitement.

22) Lorsqu'elle concerne l'autorisation de mise sur le marché d'un générateur de radionucléides, la demande satisfait aux exigences énoncées aux articles 6 et 9 et elle contient en outre:

a) une description générale du système ainsi qu'une description détaillée des composantes du système susceptibles d'affecter la composition ou la qualité de la préparation du nucléide de filiation, et

b) les caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'éluat ou sublimé.

23) Les certificats de bonnes pratiques de fabrication.

Annexe II

# NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, TOXICOPHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES EN MATIÈRE D'ESSAIS DE MÉDICAMENTS

*TABLE DES MATIÈRES*

Introduction et principes généraux

Partie I: Exigences du dossier standardisé de demande d'autorisation de mise sur le marché

1. Module 1: Renseignements d'ordre administratif

1.1. Table des matières

1.2. Formulaire de demande

1.3. Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

1.3.1. Résumé des caractéristiques du produit

1.3.2. Étiquetage et notice

1.3.3. Maquettes et échantillons

1.3.4. Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les États membres

1.4. Informations concernant les experts

1.5. Exigences spécifiques pour différents types de demandes

1.6. Évaluation des risques pour l'environnement

2. Module 2: Résumés

2.1. Table globale des matières

2.2. Introduction

2.3. Résumé global de la qualité

2.4. Résumé détaillé non clinique

2.5. Résumé détaillé clinique

2.6. Résumé non clinique

2.7. Résumé clinique

3. Module 3: Information chimique, pharmaceutique et biologique pour les médicaments contenant des substances chimiques et/ou biologiques actives

3.1. Format et présentation

3.2. Contenu: principes et exigences fondamentaux

3.2.1. Substance(s) active(s)

3.2.1.1. Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières

3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substances actives

3.2.1.3. Caractérisation de la ou des substances actives

3.2.1.4. Contrôle de la ou des substances actives

3.2.1.5. Normes ou substances de référence

3.2.1.6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active

3.2.1.7. Stabilité de la ou des substances actives

3.2.2. Produit fini

3.2.2.1. Description et composition du produit fini

3.2.2.2. Développement pharmaceutique

3.2.2.3. Procédé de fabrication du produit fini

3.2.2.4. Contrôle des excipients

3.2.2.5. Contrôle du produit fini
3.2.2.6. Normes ou substances de référence
3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini
3.2.2.8. Stabilité du produit fini
4. Module 4: Rapports non cliniques
4.1. Format et présentation
4.2. Contenu: principes et exigences fondamentaux
4.2.1. Pharmacologie
4.2.2. Pharmacocinétique
4.2.3. Toxicologie
5. Module 5: Rapports d'études cliniques
5.1. Format et présentation
5.2. Contenu: principes et exigences fondamentaux
5.2.1. Rapports d'études biopharmaceutiques
5.2.2. Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains
5.2.3. Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme
5.2.4. Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme
5.2.5. Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
5.2.5.1. Rapports d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication invoquée
5.2.5.2. Rapports d'études cliniques non contrôlées, rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude et autres rapports d'études cliniques
5.2.6. Rapports sur l'expérience après mise sur le marché
5.2.7. Cahiers d'observation et listes individuelles de patients
Partie II: Dossiers d'autorisation de mise sur le marché et exigences spécifiques
1. Usage médical bien établi
2. Médicaments essentiellement similaires
3. Données supplémentaires exigées dans des situations spécifiques
4. Médicaments biologiques similaires
5. Associations médicamenteuses fixes
6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles
7. Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché
Partie III: Médicaments particuliers
1. Médicaments biologiques
1.1. Médicaments dérivés du plasma
1.2. Vaccins
2. Radiopharmaceutiques et précurseurs
2.1. Radiopharmaceutiques
2.2. Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage
3. Médicaments homéopathiques
4. Médicaments à base de plantes
5. Médicaments orphelins

Partie IV: Médicaments de thérapie innovante

1. Introduction

2. Définitions

2.1. Médicaments de thérapie génique

2.2. Médicament de thérapie cellulaire somatique

3. Exigences spécifiques concernant le module 3

3.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

3.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

3.2.1. Introduction: produit fini, substance active et matières de départ

3.2.1.1. Médicament de thérapie génique contenant une ou plusieurs séquences d'acide nucléique recombinant ou un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés

3.2.1.2. Médicaments de thérapie génique contenant des cellules génétiquement modifiées

3.2.2. Exigences spécifiques

3.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire

3.3.1. Introduction: produit fini, substance active et matières de départ

3.3.2. Exigences spécifiques

3.3.2.1. Matières de départ

3.3.2.2. Procédé de fabrication

3.3.2.3. Caractérisation et stratégie de contrôle

3.3.2.4. Excipients

3.3.2.5. Étude de développement

3.3.2.6. Matériels de référence

3.4. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs

3.4.1. Médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs tels qu'ils sont visés à l'article 7 du règlement (CE) nº 1394/2007

3.4.2. Médicaments combinés de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) nº 1394/2007

4. Exigences spécifiques concernant le module 4

4.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

4.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

4.2.1. Pharmacologie

4.2.2. Pharmacocinétique

4.2.3. Toxicologie

4.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire

4.3.1. Pharmacologie

4.3.2. Pharmacocinétique

4.3.3. Toxicologie

5. Exigences spécifiques concernant le module 5

5.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

5.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

5.2.1. Études pharmacocinétiques chez l'homme

5.2.2. Études pharmacodynamiques chez l'homme

5.2.3. Études de sécurité

5.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique
5.3.1. Médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies
5.3.2. Biodistribution, persistance et greffe à long terme des composants du médicament de thérapie cellulaire somatique
5.3.3. Études de sécurité
5.4. Exigences spécifiques concernant les produits de l'ingénierie tissulaire
5.4.1. Études pharmacocinétiques
5.4.2. Études pharmacodynamiques
5.4.3. Études de sécurité

**Introduction et principes généraux**

1) Les renseignements et les documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu des articles 8 et 10, paragraphe 1 sont présentés conformément aux exigences de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume 2 B, avis aux demandeurs, médicaments à usage humain, présentation et contenu du dossier, document technique commun (DTC).

2) Les renseignements et documents sont présentés en cinq modules: le module 1 fournit les données administratives spécifiques communautaires; le module 2 fournit des résumés de qualité, non cliniques et cliniques, le module 3 fournit des informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques, le module 4 fournit des rapports non cliniques et le module 5 fournit des rapports d'études cliniques. Cette présentation met en œuvre un format commun pour toutes les régions CIH ([1]) (Communauté européenne, États Unis d'Amérique, Japon). Ces cinq modules sont présentés en respectant strictement le format, le contenu et le système de numérotation défini en détail dans le volume2 B de l'avis aux demandeurs précité.

3) La présentation du DTC communautaire est applicable à tous les types de demandes d'autorisation de mise sur le marché, indépendamment de la procédure à appliquer (à savoir procédure centralisée, procédure de reconnaissance mutuelle ou procédure nationale) ou du fait de savoir s'il s'agit d'une demande complète ou abrégée. Cette présentation est aussi applicable à tous les types de produits, notamment les nouvelles entités chimiques (NEC), les médicaments radiopharmaceutiques, les dérivés du plasma, les vaccins, les médicaments à base de plantes etc.

4) Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs tiennent aussi compte des lignes directrices/notes explicatives scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain adoptées par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et publiées par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM) et des autres lignes directrices communautaires pharmaceutiques publiées par la Commission dans les différents volumes de La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne.

5) Concernant la partie qualité (chimique, pharmaceutique et biologique) du dossier, toutes les monographies, y compris les monographies générales, et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne sont applicables.

6) Le processus de fabrication est conforme aux exigences de la directive 91/356/CEE de la Commission établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain ([2]) et aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, publiés par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume 4.

7) Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Notamment, les renseignements pertinents sur chaque essai clinique ou toxicopharmacologique incomplet ou interrompu relatif au médicament et/ou les essais menés à bien concernant des indications thérapeutiques non couvertes par la demande sont à fournir.

8) Tous les essais cliniques réalisés dans la Communauté européenne doivent se conformer aux exigences de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ([3]). Pour être pris en compte au cours de l'évaluation d'une demande, les essais cliniques réalisés en dehors de la Communauté européenne qui concernent des médicaments destinés à être utilisés dans la Communauté européenne sont conçus, mis en œuvre et donnent lieu à un rapport conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux principes éthiques applicables,

([1]) Conférence internationale d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain.
([2]) JO L 193 du 17.7.1991, p. 30.
([3]) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

sur la base de principes équivalents aux dispositions de la directive 2001/20/CE. Ils sont réalisés conformément aux principes éthiques évoqués, par exemple, dans la déclaration d'Helsinki.

9) Les études (toxicopharmacologiques) non cliniques sont réalisées conformément aux dispositions en matière de bonnes pratiques de laboratoire établies dans la directive 87/18/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques ([4]) et 88/320/CEE concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ([5]).

10) Les États membres veillent aussi à ce que tous les essais sur les animaux soient réalisés conformément à la directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

11) Pour suivre l'évaluation bénéfice/risque, toute nouvelle information ne figurant pas dans la demande d'origine et toute information de pharmacovigilance sont soumises à l'autorité compétente. Après l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, toute modification des données du dossier est soumise aux autorités compétentes, conformément aux exigences des règlements (CE) n° 1084/2003 ([6]) et (CE) n° 1085/2003 ([7]) de la Commission ou, le cas échéant, conformément aux dispositions nationales, et aux exigences figurant dans le volume 9 publié par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne.

La présente annexe se divise en quatre parties:

— La partie I décrit le format de la demande, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice et les exigences de présentation pour les demandes standards (modules 1 à 5).

— La partie II prévoit une dérogation pour les «demandes spécifiques» à savoir l'usage médical bien établi, les médicaments essentiellement similaires, les associations fixes, les produits biologiques similaires, les circonstances exceptionnelles et les demandes mixtes (en partie bibliographique et en partie études propres).

— La partie III traite des «demandes particulières» pour les médicaments biologiques (dossier permanent du plasma; dossier permanent de l'antigène vaccinant), radiopharmaceutiques, homéopathiques, à base de plantes, et les médicaments orphelins.

— La partie IV traite des «médicaments de thérapie innovante» et concerne les exigences spécifiques de médicaments pour thérapie génique (utilisant le système humain autologue ou allogénique, ou le système xénogénique) et les médicaments de thérapie cellulaire d'origine tant humaine qu'animale, et les médicaments de transplantation xénogénique.

PARTIE I:

## EXIGENCES DU DOSSIER STANDARDISÉ DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

1. MODULE 1: RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

### 1.1. **Table des matières**

Il y a lieu de présenter une table des matières exhaustive des modules 1 à 5 du dossier soumis au titre de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

### 1.2. **Formulaire de demande**

Le médicament qui fait l'objet de la demande est à identifier par son nom et le nom de la ou des substance(s) active(s), ainsi que par la forme pharmaceutique, la voie d'administration, le dosage et la présentation, y compris l'emballage.

([4]) JO L 15 du 17.1.1987, p. 29.
([5]) JO L 145 du 11.6.1988, p. 35.
([6]) Voir page 1 du présent Journal officiel.
([7]) Voir page 1 du présent Journal officiel.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le fabricant du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives) et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur indique le type de demande et, le cas échéant, quels échantillons sont aussi fournis.

Des copies de l'autorisation de fabrication définie à l'article 40, ainsi qu'une liste des pays où une autorisation a été accordée, des copies de tous les résumés des caractéristiques du produit conformément à l'article 11 tels qu'approuvés par les États membres et une liste des pays où une demande d'autorisation a été présentée sont à annexer aux renseignements administratifs.

Conformément aux indications du formulaire de demande, les demandeurs fournissent, notamment, des renseignements relatifs au médicament faisant l'objet de la demande, la base juridique de la demande, le titulaire et le ou les fabricants proposés pour l'autorisation de mise sur le marché, des informations sur le statut de médicament orphelin, les avis scientifiques et le programme de développement pédiatrique.

### 1.3. **Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice**

#### 1.3.1. *Résumé des caractéristiques du produit*

Le demandeur propose un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 11.

#### 1.3.2. *Étiquetage et notice*

Une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur et de la notice est à fournir. Ce texte comporte tous les renseignements obligatoires énumérés au titre V concernant l'étiquetage des médicaments à usage humain (article 63) et la notice (article 59).

#### 1.3.3. *Maquettes et échantillons*

Le demandeur fournit un échantillon et/ou des maquettes du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur, des étiquetages et des notices pour le médicament concerné.

#### 1.3.4. *Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les États membres*

Sont soumises en annexe aux renseignements administratifs du formulaire de demande, des copies de tous les résumés des caractéristiques du produit visés aux articles 11 et 21 approuvés par des États membres, le cas échéant, et une liste des pays où une demande a été présentée.

### 1.4. **Informations concernant les experts**

Conformément aux dispositions de l'article 12, paragraphe 2, les experts doivent fournir des rapports détaillés de leurs observations sur les documents et les renseignements qui constituent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché et en particulier concernant les modules 3, 4 et 5 (respectivement, documentation chimique, pharmaceutique et biologique, documentation non clinique et documentation clinique). Les experts sont tenus de procéder à une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais réalisés sur l'animal et sur l'homme et de mettre en évidence toutes les données pertinentes pour l'évaluation.

Pour répondre à ces exigences, un résumé global de la qualité, un résumé détaillé non clinique (données d'essais réalisés sur l'animal) et un résumé détaillé clinique inséré dans le module 2 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont à fournir. Une déclaration signée par les experts et une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles sont à présenter dans le module 1. Les experts possèdent des qualifications techniques ou professionnelles adéquates. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur sont à déclarer.

### 1.5. **Exigences spécifiques pour différents types de demandes**

Les exigences spécifiques pour différents types de demandes sont traitées dans la partie II de la présente annexe.

1.6. **Évaluation des risques pour l'environnement**

Le cas échéant, les demandes d'autorisations de mise sur le marché comportent, sous forme de résumé détaillé, une évaluation des risques portant sur les risques éventuels que présentent pour l'environnement l'utilisation et/ou l'élimination du médicament et comportant des propositions pour des modalités d'étiquetage approprié. Les risques pour l'environnement liés à la dissémination de médicaments consistant en OGM (organismes génétiquement modifiés) ou en contenant au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil ([8]) sont traités.

L'information concernant les risques pour l'environnement apparaît sous forme d'annexe au module 1.

L'information est présentée conformément aux dispositions de la directive 2001/18/CE, en tenant compte de tous documents d'orientation publiés par la Commission en relation avec la mise en œuvre de la directive précitée.

L'information comprend:

— une introduction;

— une copie de toute autorisation écrite pour la dissémination volontaire dans l'environnement de l'OGM ou des OGM à des fins de recherche et de développement conformément à la partie B de la directive 2001/18/CE;

— l'information requise dans les annexes II à IV de la directive 2001/18/CE, notamment les méthodes de détection et d'identification et le code unique de l'OGM, plus toute information supplémentaire sur l'OGM ou le produit concerné pour évaluer les risques pour l'environnement;

— un rapport d'évaluation du risque pour l'environnement établi sur la base de l'information spécifiée dans les annexes III et IV de la directive 2001/18/CE et conformément à l'annexe II de la directive 2001/18/CE;

— la prise en compte de l'information qui précède et de l'évaluation des risques pour l'environnement, une conclusion proposant une stratégie appropriée de gestion des risques comportant, pour ce qui concerne l'OGM et le produit en question, un plan de suivi post-commercialisation et l'identification de tous renseignements spécifiques devant apparaître dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice;

— des mesures appropriées pour informer le public.

Doivent figurer également une signature datée de l'auteur, la description de ses diplômes, de sa formation et de ses activités professionnelles, ainsi qu'une déclaration concernant ses liens avec le demandeur.

2. MODULE 2: RÉSUMÉS

Ce module a pour objet de résumer les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données non cliniques et les données cliniques présentées dans les modules 3, 4 et 5 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, et de fournir les rapports/résumés détaillés décrits à l'article 12 de la présente directive.

Les points critiques sont traités et analysés. Des résumés factuels comportant des formats tabulaires sont fournis. Ces rapports fournissent des références croisées aux formats tabulaires ou à l'information contenue dans la documentation principale présentée dans le module 3 (documentation chimique, pharmaceutique et biologique), le module 4 (documentation non clinique) et le module 5 (documentation clinique).

L'information contenue dans le module 2 est présentée conformément au format, au contenu et au système de numérotation définis dans le volume 2 de l'avis aux demandeurs. Ces résumés détaillés et résumés respectent les principes et exigences fondamentaux établis ci-dessous:

2.1. **Table globale des matières**

Le module 2 contient une table des matières de la documentation scientifique soumise dans les modules 2 à 5.

([8]) JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

2.2. **Introduction**

L'information sur la classe pharmacologique, le mode d'action et l'utilisation clinique proposée du médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché est demandée est fournie.

2.3. **Résumé global de la qualité**

Un résumé global de la qualité passe en revue l'information liée aux données chimiques, pharmaceutiques et biologiques.

Les paramètres et les points critiques essentiels relatifs aux aspects de la qualité sont mis en évidence, et les cas où les lignes directrices pertinentes ne sont pas suivies font l'objet d'une justification. La portée et les contours de ce document reflètent ceux des données détaillées correspondantes présentées dans le module 3.

2.4. **Résumé détaillé non clinique**

Il est exigé une évaluation intégrée et critique de l'évaluation non clinique du médicament chez l'animal/in vitro. Ce résumé détaillé comprend une discussion et une justification de la stratégie des essais et de toute divergence par rapport aux lignes directrices pertinentes.

Sauf pour les médicaments biologiques, le document comporte une évaluation des impuretés et des produits de dégradation et de leurs effets pharmacologiques et toxicologiques potentiels. Les implications de toutes différences dans le pouvoir rotatoire, la forme chimique et le profil d'impureté entre le composé utilisé dans les études non cliniques et le produit destiné à être mis sur le marché sont discutées.

Pour les médicaments biologiques, la comparabilité du matériel utilisé dans les études non cliniques, les études cliniques et le médicament destiné à être mis sur le marché fait l'objet d'une évaluation.

Tout excipient nouveau fait l'objet d'une évaluation spécifique au regard de la sécurité.

Les caractéristiques du médicament démontrées par les études non cliniques sont définies et les implications des résultats pour la sécurité du médicament au regard de l'usage en clinique proposé chez l'homme sont discutées.

2.5. **Résumé détaillé clinique**

Le résumé détaillé clinique a pour objet de fournir une analyse critique des données cliniques figurant dans le résumé clinique et le module 5. La démarche par rapport au développement clinique du médicament, y compris la conception de l'étude critique, les décisions relatives aux études et la réalisation de ces dernières est présentée.

Il est fourni un bref résumé des observations cliniques, y compris des limitations importantes et une évaluation des bénéfices et risques sur la base des conclusions des études cliniques. Il est exigé une interprétation de la façon dont les observations relatives à l'efficacité et à la sécurité justifient la posologie proposée et les indications visées ainsi qu'une évaluation de la façon dont le résumé des caractéristiques du produit et d'autres démarches sont de nature à optimiser les bénéfices et gérer les risques.

Les questions d'efficacité ou de sécurité rencontrées dans le développement et les questions restées sans solution sont expliquées.

2.6. **Résumé non clinique**

Les résultats des études de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie réalisées chez l'animal/in vitro sont fournis sous forme de résumés factuels écrits et tabulaires présentés dans l'ordre suivant:

— Introduction

— Résumé écrit de pharmacologie

— Résumé de pharmacologie sous forme de tableau

— Résumé écrit de pharmacocinétique

— Résumé de pharmacocinétique sous forme de tableau

— Résumé écrit de toxicologie

— Résumé de toxicologie sous forme de tableau.

2.7. **Résumé clinique**

Il est fourni un résumé factuel détaillé de l'information clinique sur le médicament incluse dans le module 5. Ce résumé comporte les résultats de toutes les études biopharmaceutiques, des études cliniques de pharmacologie et des études cliniques d'efficacité et de sécurité. Il est exigé un résumé de chaque étude.

L'information clinique résumée est présentée dans l'ordre suivant:

— Résumé des études biopharmaceutiques et des méthodes analytiques associées

— Résumé des études de pharmacologie clinique

— Résumé de l'efficacité clinique

— Résumé de la sécurité clinique

— Résumés des différentes études.

3. MODULE 3: INFORMATION CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE POUR LES MÉDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES CHIMIQUES ET/OU BIOLOGIQUES ACTIVES

3.1. **Format et présentation**

Le plan général du module 3 se présente comme suit:

— Table des matières

— Corps de données

— *Substance active*

Information générale

— Nomenclature

— Structure

— Propriétés générales

Fabrication

— Fabricant(s)

— Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours

— Contrôle des matières

— Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires

— Validation et/ou évaluation de procédé

— Développement du procédé de fabrication

Caractérisation

— Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques

— Impuretés

Contrôle de la substance active

— Spécification

— Procédures analytiques

— Validation des procédures analytiques

— Analyses de lots

— Justification de la spécification

Normes ou substances de référence

Système de fermeture du conditionnement

Stabilité

— Résumé et conclusions concernant la stabilité

— Protocole de stabilité post-autorisation et engagement en matière de stabilité

— Données sur la stabilité

- *Produit fini*

  Description et composition du produit fini

  Développement pharmaceutique

  - Constituants du produit fini
    - Substance active
    - Excipients
  - Médicament
    - Développement de la formulation
    - Surdosages
    - Propriétés physicochimiques et biologiques
  - Développement du procédé de fabrication
  - Système de fermeture du conditionnement
  - Attributs de la qualité microbiologique
  - Compatibilité

  Fabrication

  - Fabricant(s)
  - Composition
  - Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
  - Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
  - Validation et/ou évaluation de procédé

  Contrôle des excipients

  - Spécifications
  - Procédures analytiques
  - Validation des procédures analytiques
  - Justification des spécifications
  - Excipients d'origine humaine ou animale
  - Excipients nouveaux

  Contrôle du produit fini

  - Spécification(s)
  - Procédures analytiques
  - Validation des procédures analytiques
  - Analyses de lots
  - Caractérisation des impuretés
  - Justification de spécification(s)

  Normes ou substances de référence

  Système de fermeture du conditionnement

  Stabilité

  - Résumé et conclusion en matière de stabilité
  - Protocole de stabilité post-autorisation et engagement en matière de stabilité
  - Données sur la stabilité

- *Annexes*
  - Installations et équipements (médicaments biologiques uniquement)
  - Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité
  - Excipients

— *Informations communautaires supplémentaires*

— Programme de validation des procédés pour le médicament

— Dispositif médical

— Certificat(s) de conformité

— Médicaments contenant ou utilisant, dans le procédé de fabrication, des matières d'origine animale et/ou humaine (procédure EST — encéphalopathies spongiformes transmissibles)

— Références dans la littérature

3.2. **Contenu: principes et exigences fondamentaux**

1) Les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques qui sont fournies comportent pour la ou les substances actives et pour le produit fini toutes les informations pertinentes concernant: le développement, le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les opérations et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition et de la présentation du produit fini.

2) Il est demandé deux ensembles d'informations traitant, respectivement, de la ou des substances actives et du produit fini.

3) Le présent module fournit en outre des informations détaillées sur les matières de départ et les matières premières utilisées au cours des opérations de fabrication de la ou des substances actives et concernant les excipients incorporés dans la formulation du médicament.

4) Toutes les procédures et méthodes utilisées pour la fabrication et le contrôle de la substance active et du produit fini doivent être suffisamment détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles réalisés à la demande de l'autorité compétente. Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifique du moment et sont des procédures qui ont été validées. Les résultats des études de validation sont fournis. Dans le cas de procédures d'essais incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographies et au chapitre général ou aux chapitres généraux.

5) Les monographies de la Pharmacopée européenne sont applicables à toutes les substances, préparations et formes pharmaceutiques y figurant. S'agissant d'autres substances, chaque État membre peut exiger le respect de sa propre pharmacopée.

Toutefois, lorsqu'une matière inscrite à la Pharmacopée européenne ou à la pharmacopée d'un État membre a été préparée suivant une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite. Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et les spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Dans le cas de procédures analytiques incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée dans chaque section concernée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographies et au chapitre général ou aux chapitres généraux.

6) Lorsque des matières de départ et des matières premières, des substances actives ou des excipients ne sont décrits ni dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un État membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée. Dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.

7) Lorsque la substance active et/ou une matière première et une matière de départ ou un ou plusieurs excipients font l'objet d'une monographie de la Pharmacopée européenne, le demandeur peut demander un certificat de conformité qui, lorsqu'il est accordé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments, est présenté au point pertinent du module. Ces certificats de conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne sont réputés remplacer les données pertinentes des points correspondants décrites dans le présent module. Le fabricant fournit, par écrit, au demandeur l'assurance que le procédé de fabrication n'a pas été modifié depuis la délivrance du certificat de conformité par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

8) Pour une substance active bien définie, le fabricant de la substance active ou le demandeur est autorisé à transmettre

i) la description détaillée du procédé de fabrication,

ii) le contrôle de qualité au cours de la fabrication, et

iii) la validation du procédé

dans un document séparé (partie fermée), adressé directement aux autorités compétentes par le fabricant de la substance active, appelé dossier permanent de la substance active (DPSA).

Dans ce cas toutefois, le fabricant fournit au demandeur toutes les données qui peuvent être nécessaires à ce dernier pour qu'il assume la responsabilité du médicament. Le fabricant confirme par écrit au demandeur qu'il garantit la reproductibilité d'un lot à l'autre et ne modifie pas le procédé de fabrication ou ses spécifications sans en informer le demandeur. Les documents et les renseignements à l'appui de la demande d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes; ces documents et ces renseignements sont aussi fournis au demandeur lorsqu'ils concernent la partie ouverte du DPSA.

9) Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales (matériels provenant de ruminants): à chaque étape du processus de fabrication, le demandeur doit démontrer la conformité des matériels utilisés avec la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses révisions publiées par la Commission au *Journal officiel de l'Union européenne*. Il est possible de démontrer la conformité avec ladite note explicative en présentant de préférence un certificat de conformité à la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament, ou bien, en fournissant des données scientifiques justifiant cette conformité.

10) Pour les agents adventices, il est fourni une information évaluant le risque au regard d'une contamination potentielle par ces agents, qu'ils soient viraux ou non-viraux, conformément aux lignes directrices pertinentes et à la monographie générale et au chapitre général pertinent de la Pharmacopée européenne.

11) Tout appareil et équipement spécial qui peut être utilisé à tout stade du procédé de fabrication et des opérations de contrôle du médicament est décrit avec les détails adéquats.

12) Lorsque, en application de l'article 1er, paragraphe 8, deuxième alinéa, ou de l'article 1er, paragraphe 9, deuxième alinéa, du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil ([9]), un produit est régi par la présente directive, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contient, si ces données sont disponibles, les résultats de l'évaluation de la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, contenus dans la déclaration de conformité UE du fabricant ou dans le certificat délivré par un organisme notifié autorisant le fabricant à apposer le marquage CE sur le dispositif médical.

([9]) Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (JO L 117 du 5.5.2017, p. 1).

Lorsque le dossier ne contient pas les résultats de l'évaluation de la conformité visés au premier alinéa et que l'évaluation de la conformité du dispositif, s'il est utilisé séparément, requiert l'intervention d'un organisme notifié en vertu du règlement (UE) 2017/745, l'autorité exige du demandeur qu'il fournisse un avis sur la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, émis par un organisme notifié désigné conformément audit règlement pour le type de dispositif en question.

3.2.1. *Substance(s) active(s)*

3.2.1.1. Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières

a) Une information sur la nomenclature de la substance active, et notamment la dénomination commune internationale (DCI) recommandée, la dénomination de la Pharmacopée européenne le cas échéant, la dénomination chimique est à fournir.

La formule développée, y compris la stéréochimie relative et absolue, la structure moléculaire, et la masse moléculaire relative sont à fournir. Pour les médicaments biotechnologiques, le cas échéant, la séquence schématique en aminoacides et la masse moléculaire relative sont à indiquer.

Une liste des propriétés physicochimiques et des autres propriétés pertinentes de la substance active est à fournir, y compris l'activité biologique pour les médicaments biologiques.

b) Aux fins de la présente annexe, on entend par matières de départ toutes les matières à partir desquelles la substance active est fabriquée ou extraite.

Pour les médicaments biologiques, on entend par matières de départ toute substance d'origine biologique telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma) d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches).

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physicochimio-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques: les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis respectivement à l'article 1er, paragraphes 4 et 10; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) no 2309/93; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe.

Toute autre substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la ou des substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau fœtal, les additifs, et les tampons utilisés en chromatographie, etc. sont réputées être des matières premières.

3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substances actives

a) La description du procédé de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur concernant la fabrication de la substance active. Pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication et les contrôles du procédé, une information appropriée établie dans les lignes directrices publiées par l'Agence est à fournir.

b) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer la ou les substances actives sont à énumérer, en identifiant à quel(s) stade(s) chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières répondent à des normes appropriées pour l'usage prévu est à fournir.

Les matières premières sont à énumérer et, leurs qualités et leurs contrôles sont aussi à documenter.

Le nom, l'adresse, et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais sont à indiquer.

c) Pour les médicaments biologiques, les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent.

L'origine et l'historique des matières de départ sont à décrire et à documenter.

Concernant les mesures spécifiques pour la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer que la substance active respecte la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses révisions publiées par la Commission au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérum ou de plasma et d'autres matières d'origine biologique et, lorsque c'est possible, les matières brutes dont elles sont dérivées font l'objet d'essais pour détecter des agents adventices.

Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, la matière correspondante n'est utilisée que lorsque la transformation ultérieure garantit leur élimination et/ou leur inactivation, ceci faisant l'objet d'une validation.

Chaque fois que possible, la production de vaccins est faite à partir d'un système de lots de semences et de banques de cellules établies. Pour les vaccins bactériens et viraux, les caractéristiques de l'agent infectieux doivent être démontrées sur la semence. En outre, pour les vaccins vivants, la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence doit être démontrée; si la preuve n'en est pas suffisante, les caractéristiques d'atténuation sont aussi démontrées au stade de la production.

Pour les médicaments dérivés de sang ou de plasma humains, l'origine et les critères et procédures de collecte, de transport et de conservation de la matière de départ doivent être décrits et documentés conformément aux dispositions de la partie III de la présente annexe.

Les installations et les équipements de fabrication sont décrits.

d) Les essais et les critères d'acceptation pour chaque étape critique, l'information sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires et la validation du processus et/ou les études d'évaluation sont à indiquer le cas échéant.

e) Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans les cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou leur inactivation, ceci étant validé dans la section traitant de l'évaluation de la sécurité virale.

f) Une description et une discussion des changements importants apportés au processus de fabrication au cours du développement et/ou à la fabrication sur le site de fabrication de la substance active sont à fournir.

3.2.1.3. Caractérisation de la ou des substances actives

Des données mettant en lumière la structure et d'autres caractéristiques de la ou des substances actives sont à fournir.

La structure de la ou des substances actives sur la base de toutes méthodes physicochimiques et/ou immunochimiques et/ou biologiques est à confirmer et une information sur les impuretés est à fournir.

3.2.1.4. Contrôle de la ou des substances actives

Une information détaillée sur les spécifications utilisées pour le contrôle de routine de la ou des substances actives, avec une justification du choix de ces spécifications, les méthodes analytiques et leur validation est à fournir.

Les résultats des contrôles réalisés sur les divers lots fabriqués au cours du développement sont à présenter.

3.2.1.5. Normes ou substances de référence

Les préparations et normes de référence sont à identifier et à décrire en détail. Le cas échéant, la substance de référence chimique et biologique de la Pharmacopée européenne est à utiliser.

3.2.1.6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active

Une description du conditionnement et du ou des systèmes de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau du conditionnement primaire et leurs spécifications sont à fournir.

3.2.1.7. Stabilité de la ou des substances actives

a) Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés, et les résultats des études sont à résumer.

b) Les résultats détaillés des études de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour dégager les données et la validation de ces procédures, sont à présenter suivant un format approprié.

c) Le protocole de stabilité après autorisation et l'engagement de stabilité sont fournis.

3.2.2 *Produit fini*

3.2.2.1. Description et composition du produit fini

Une description du produit fini et de sa composition est à fournir. Cette information comprend la description de la forme pharmaceutique et de la composition avec tous les composants du produit fini, leur quantité par unité, la fonction des composants:

— de la ou des substances actives,

— du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature ou la quantité utilisée, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, aromatisants et correcteurs de goût, etc.,

— des éléments de mise en forme pharmaceutique, destinés à être ingérés ou en général administrés au malade, (capsules dures, capsules molles, capsules rectales, dragées, comprimés pelliculés, pastilles, etc.),

— ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le conditionnement et, le cas échéant, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

On entend par «termes usuels», pour désigner les composants des médicaments, sans préjudice de l'application des autres précisions prévues à l'article 8, paragraphe 3, point c):

— pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée,

— pour les autres produits, la dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé ou, à défaut, la désignation scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de désignation scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,

— pour les matières colorantes, la désignation par le code E qui leur est affecté suivant la directive 78/25/CEE du Conseil, du 12 décembre 1977, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration ([10]) et/ou la directive 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil, du 30 juin 1994, concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires ([11]).

Pour donner la «composition quantitative» de toutes les substances actives du médicament, il est nécessaire, selon la forme pharmaceutique de préciser pour chaque substance active la masse, ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume

Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont à désigner quantitativement par leur masse globale, et si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

([10]) JO L 11 du 14.1.1978, p. 18.
([11]) JO L 237 du 10.9.1994, p. 13.

Pour les médicaments contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'un des États membres pour la première fois, la composition quantitative d'une substance active qui est un sel ou un hydrate est systématiquement à exprimer en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les États membres sera exprimée de la même manière que pour cette même substance active.

Les unités d'activité biologique sont à utiliser pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement. Lorsque l'Organisation Mondiale de la Santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est à utiliser. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont à exprimer de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la Pharmacopée européenne.

3.2.2.2. Développement pharmaceutiqu e

Le présent chapitre est consacré à l'information sur les études de développement réalisées pour établir que la composition, la forme pharmaceutique, le procédé de fabrication, le système de fermeture des conditionnements, les attributs de la qualité microbiologique et les instructions d'utilisation sont appropriés pour l'utilisation prévue spécifiée dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les études décrites dans le présent chapitre se distinguent des essais de contrôle de routine réalisés en fonction des spécifications. Les paramètres critiques de la formulation et des attributs du procédé susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, les performances du médicament et la qualité du médicament sont à identifier et à décrire. Les données supplémentaires d'appui, le cas échéant, sont à indiquer par référence aux chapitres pertinents du module 4 (rapports d'études non-cliniques) et du module 5 (rapports d'études cliniques) du dossier de demande de mise sur le marché.

a) La compatibilité de la substance active avec des excipients et des caractéristiques physicochimiques essentielles de la substance active susceptibles d'influencer la performance du produit fini ou la compatibilité de différentes substances actives les unes avec les autres dans le cas d'associations, est documentée.

b) Le choix des excipients, pour ce qui concerne plus particulièrement leurs fonctions et concentrations respectives, est à documenter.

c) Une description du développement du produit fini, en tenant compte de la voie proposée pour l'administration et l'utilisation est à fournir.

d) Tout surdosage de la ou des formulations est à justifier.

e) Concernant les propriétés physiochimiques et biologiques, tout paramètre pertinent pour la performance du produit fini est à traiter et à documenter.

f) La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication ainsi que les différences entre le(s) procédé(s) de fabrication utilisé(s) pour produire des lots cliniques essentiels et le procédé utilisé pour la fabrication du produit fini proposé sont à indiquer.

g) Le caractère approprié du conditionnement et du système de fermeture utilisé pour la conservation, le transport et l'utilisation du produit fini est à documenter. Il peut être nécessaire d'envisager une éventuelle interaction entre le médicament et l'emballage.

h) Les attributs microbiologiques de la composition par rapport à des produits stériles et non stériles doivent être conformes aux prescriptions de la Pharmacopée européenne, et sont à documenter en conséquence.

i) Pour fournir les informations d'appui appropriées pour l'étiquetage, la compatibilité du produit fini avec un ou des diluants de reconstitution ou des dispositifs de concentration est à documenter.

3.2.2.3. Procédé de fabrication du produit fini

a) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point d) est à présenter de manière à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, cette description comprend au minimum:

— la mention des diverses étapes de la fabrication, y compris des contrôles des opérations et des critères d'acceptation correspondants, permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,

— en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,

— les études expérimentales de validation du procédé de fabrication, lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,

— pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou des procédés de stérilisation mis en œuvre,

— une composition détaillée.

Le nom, l'adresse, et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais sont à indiquer.

b) Les renseignements concernant les essais de contrôle du produit qui peuvent être réalisés à un stade intermédiaire du procédé de fabrication, en vue de garantir la cohérence du procédé de production sont à indiquer.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des substances actives (ou des composants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les substances actives).

Il en va de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini notamment dans le cas où le médicament est essentiellement défini par son procédé de fabrication.

c) Une description, une documentation et des résultats des études de validation pour les étapes critiques ou les dosages critiques utilisés dans le procédé de fabrication sont à fournir.

3.2.2.4. Contrôle des excipients

a) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer l'excipient ou les excipients sont énumérées en identifiant le stade auquel chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières répondent à des normes appropriées pour l'usage prévu est à fournir.

Les colorants satisfont dans tous les cas aux exigences des directives 78/25/CEE et 94/36/CE. En outre, les colorants répondent aux critères de pureté établis dans la directive 95/45/CE modifiée.

b) Pour chaque excipient, les spécifications et leurs justifications sont à détailler. Les procédures analytiques sont à décrire et à valider.

c) Une attention particulière est à accorder aux excipients d'origine humaine ou animale.

S'agissant des mesures spécifiques pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer aussi pour les excipients que le médicament est fabriqué conformément à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses mises à jour, publiées par la Commission au *Journal officiel de l'Union européenne*.

La conformité avec la note explicative précitée peut être démontrée en soumettant, de préférence, un certificat de conformité au regard de la monographie pertinente sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles de la Pharmacopée européenne, ou par la fourniture de données scientifiques démontrant cette conformité.

d) Excipients nouveaux:

Pour le ou les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament ou par une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir des détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles avec des références croisées à des données de sécurité d'appui, non cliniques et cliniques, conformément au format pour les substances actives décrit plus haut.

Il convient de présenter un document contenant les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques détaillées. Cette information suit un format obéissant au même ordre que le chapitre consacré aux substances actives du module 3.

L'information sur le ou les excipients nouveaux peut être présentée comme document indépendant suivant le format décrit aux paragraphes précédents. Lorsque le demandeur est différent du fabricant du ou des excipients nouveaux, ce document indépendant est mis à la disposition du demandeur afin d'être présenté à l'autorité compétente.

Une information supplémentaire sur les études de toxicité du ou des excipients nouveaux dans le module 4 du dossier est à fournir.

Des études cliniques sont fournies dans le module 5.

### 3.2.2.5. Contrôle du produit fini

Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication et/ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production en continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur en substance active ne peuvent pas dépasser ± 5 % dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Une information détaillée sur les spécifications, (dissémination et durée de conservation) la justification de leur choix, les méthodes analytiques et leur validation sont à fournir.

### 3.2.2.6. Normes ou substances de référence

Les préparations et les normes de référence utilisées pour l'essai du médicament fini sont à identifier et à décrire en détail, si elles n'ont pas été déjà indiquées dans la section concernant la substance active.

### 3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini

Une description du conditionnement et du ou des systèmes de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau de conditionnement primaire et leurs spécifications, est à fournir. Les spécifications comprennent la description et l'identification. Les méthodes ne correspondant pas à la Pharmacopée (avec validation) sont à inclure, le cas échéant.

Pour les matériaux non fonctionnels de l'emballage extérieur, seule une brève description est à fournir. Pour les matériaux fonctionnels de l'emballage extérieur, une information supplémentaire est à fournir.

### 3.2.2.8. Stabilité du produit fini

a) Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés, et les résultats des études sont à résumer.

b) Les résultats détaillés des études de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour dégager les données et la validation de ces procédures, sont à présenter suivant un format approprié; pour les vaccins, l'information sur la stabilité cumulative est à fournir le cas échéant.

c) Le protocole de stabilité post-autorisation et l'engagement de stabilité sont à fournir.

4. MODULE 4: RAPPORTS NON CLINIQUES

4.1. **Format et présentation**

Le plan général du module 4 se présente comme suit:

- Table des matières
- Rapports d'études
  - *Pharmacologie*
    - Pharmacodynamie primaire
    - Pharmacodynamie secondaire
    - Pharmacologie de sécurité
    - Interactions pharmacodynamiques
  - *Pharmacocinétique*
    - Méthodes analytiques et rapports de validation
    - Absorption
    - Distribution
    - Métabolisme
    - Excrétion
    - Interactions pharmacocinétiques (non cliniques)
    - Autres études pharmacocinétiques
  - *Toxicité*
    - Toxicité par administration simple
    - Toxicité par administration réitérée
    - Génotoxicité
      - In vitro
      - In vivo (y compris évaluations toxicocinétiques d'appui)
    - Carcinogénicité
      - Études à long terme
      - Études à court ou moyen terme
      - Autres études
    - Toxicité pour la reproduction et le développement
      - Fertilité et développement embryonnaire précoce
      - Développement embryofœtal
      - Développement prénatal et postnatal
      - Études dans lesquelles la descendance (jeunes animaux) est traitée et/ou ultérieurement évaluée
    - Tolérance locale
  - *Autres études de toxicité*
    - Antigénicité
    - Immunotoxicité
    - Études mécanistiques
    - Dépendance
    - Métabolites
    - Impuretés
    - Autres
    - Références dans la littérature

4.2. **Contenu: principes et exigences fondamentaux**

Une attention particulière est accordée au choix d'éléments suivants.

1) Les essais pharmacologiques et toxicologiques doivent mettre en évidence:

   a) les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de l'état pathologique concerné;

   b) les propriétés pharmacologiques au regard des conditions d'utilisation chez l'homme sous l'aspect de la posologie et de l'activité pharmacologique. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

   En outre, il est nécessaire d'informer les cliniciens sur le profil toxicologique et thérapeutique du produit.

2) Pour les médicaments biologiques tels que les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, il peut s'avérer nécessaire d'adapter les dispositions de la présente partie à chaque produit; c'est la raison pour laquelle, le programme d'essai réalisé doit être justifié par le demandeur.

   Lors de l'établissement du programme d'essai, une attention particulière doit être portée aux points suivants:

   les essais impliquant une administration réitérée du produit doivent être conçus de manière à tenir compte d'une induction possible d'anticorps et de leur interférence;

   l'étude de la fonction reproductrice, de la toxicité embryofœtale et périnatale, du pouvoir mutagène et carcinogène doit être envisagée. Lorsque des composants autres que la ou les substances actives sont mis en cause, la validation de leur élimination peut remplacer les études.

3) Les propriétés toxicologiques et pharmacocinétiques d'un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique doivent être étudiées.

4) Lorsqu'une dégradation significative du médicament peut survenir au cours de la conservation, l'étude des propriétés toxicologiques des produits de dégradation doit être envisagée.

4.2.1. *Pharmacologie*

L'étude de pharmacologie doit être effectuée suivant deux principes distincts.

— D'une part, les actions relatives à l'utilisation thérapeutique proposée sont dûment étudiées et décrites. Lorsque c'est possible, des dosages reconnus et validés, in vivo et in vitro, sont utilisés. Les techniques expérimentales nouvelles doivent être décrites avec un degré de détail de nature à permettre leur reproduction. Les résultats sont exprimés sous forme quantitative utilisant, par exemple, des courbes dose-effet, temps-effet, ou autres. Autant que possible, des comparaisons sont effectuées avec des données relatives à une ou des substances ayant une action thérapeutique comparable.

— D'autre part, le demandeur étudie les effets pharmacodynamiques indésirables potentiels de la substance sur les fonctions physiologiques. Ces études sont réalisées pour des expositions dans la fourchette thérapeutique envisagée et au-dessus. Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Tout soupçon de modification de réactions résultant de l'administration répétée de la substance fait l'objet d'une étude.

  Pour l'interaction pharmacodynamique du médicament, les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique. Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et, au minimum, l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

4.2.2. *Pharmacocinétique*

On entend par pharmacocinétique le sort que la substance active, et ses métabolites, subit dans l'organisme et comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme (biotransformation) et de l'excrétion de ces substances.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou éventuellement biologiques ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la distribution et l'excrétion sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non-pharmacodynamiques (notamment de nombreux moyens de diagnostic, etc.) et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'Homme.

Des études in vitro peuvent aussi être réalisées avec cet avantage qu'elles utilisent des éléments du corps humain aux fins de comparaison avec des éléments d'origine animale (c'est-à-dire, fixation protéique, métabolisme, interaction entre médicaments).

Pour les produits dotés d'effets pharmacodynamiques, l'étude de la pharmacocinétique est nécessaire. Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, des recherches pharmacocinétiques peuvent ne pas être exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient.

Le programme pharmacocinétique est conçu pour permettre une comparaison et une extrapolation entre animal et être humain.

4.2.3. *Toxicologie*

a) Toxicité par administration unique

Un essai de toxicité par administration unique est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament, dans les proportions et l'état physicochimique dans lesquels elles sont présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité par administration unique doit être réalisé conformément aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

b) Toxicité par administration réitérée

Les essais de toxicité par administration réitérée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomopathologiques consécutives aux administrations réitérées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux essais: l'un à court terme, d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme. La durée de ce dernier dépend des conditions d'utilisation clinique. Son but est de décrire des effets indésirables potentiels auxquels il convient de faire attention dans les études cliniques. La durée est définie dans les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

c) Génotoxicité

L'étude du pouvoir mutagène et clastogène a pour objet de révéler les changements occasionnés par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules. Des substances mutagènes peuvent présenter un danger pour la santé, étant donné que l'exposition à un agent mutagène entraîne le risque d'induire une mutation de la ligne germinale, avec la possibilité de désordres héréditaires et le risque de mutations somatiques notamment celles aboutissant à un cancer. Ces études sont obligatoires pour toute nouvelle substance.

d) Carcinogénicité

Des expérimentations, de nature à révéler des effets carcinogènes, sont habituellement exigées.

1. Ces études sont réalisées pour tout médicament dont l'utilisation clinique prévue porte sur une période substantielle de la vie d'un patient, soit de façon continue soit de façon répétée par intermittence.

2. Ces études sont recommandées pour certains médicaments si leur potentiel carcinogène suscite des préoccupations, par exemple à propos d'un produit de la même classe ou de structure comparable ou à propos d'indices relevés dans des études de toxicité par administration réitérée.

3. Des études avec des composés dont la génotoxicité est sans équivoque ne sont pas nécessaires, car ils sont présumés être des carcinogènes transespèces impliquant un risque pour l'homme. Si un tel médicament est destiné à être administré de façon chronique à des patients, une étude chronique peut être nécessaire pour détecter des effets tumorigènes précoces.

e) Toxicité pour la reproduction et le développement

La recherche d'une atteinte éventuelle à la fonction de reproduction mâle ou femelle et d'effets dommageables sur la descendance est réalisée au moyen d'essais appropriés.

Ces essais comprennent des études de l'effet sur la fonction de reproduction mâle ou femelle à l'âge adulte, des études des effets toxiques et tératogènes à tous les stades de développement, depuis la conception à la maturité sexuelle ainsi que des effets latents lorsque le médicament étudié a été administré à la femelle au cours de la grossesse.

La non-réalisation de ces essais doit être justifiée de façon adéquate.

En fonction de l'utilisation indiquée pour le médicament, des études supplémentaires traitant le développement lors de l'administration du médicament pour la descendance peuvent se justifier.

En règle générale, des essais de toxicité embryofœtale sont effectués sur deux espèces mammifères dont l'une n'est pas un rongeur. Des études périnatales et postnatales sont effectuées dans une espèce au moins. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui de l'homme, il est souhaitable d'inclure cette espèce dans l'étude. Il est également souhaitable que l'une des espèces utilisées soit identique à l'une de celles utilisées pour l'étude de toxicité par administration réitérée.

L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande est pris en compte dans la détermination du concept de l'étude.

f) Tolérance locale

Le but des essais de tolérance locale est de s'assurer que les médicaments (substances actives et excipients) sont tolérés aux sites du corps humain qui peuvent être en contact avec ces médicaments par suite de leur administration dans l'utilisation en clinique. La méthode d'essai doit permettre de distinguer les effets mécaniques ou les effets purement physicochimiques liés à l'administration du produit des effets toxicologiques ou pharmacodynamiques.

Les essais de tolérance locale sont réalisés au moment où la préparation est en développement pour l'usage humain, en utilisant le véhicule et/ou les excipients dans le traitement du ou des groupes de contrôle. Les substances de contrôle positif/référence sont incluses au besoin.

La conception des essais de tolérance locale (choix de l'espèce, durée, fréquence et voie d'administration, doses) dépend du problème à étudier et des conditions proposées d'administration dans l'utilisation en clinique. La réversibilité des lésions locales est réalisée lorsqu'elle est pertinente.

Les études chez l'animal peuvent être remplacées par des essais in vitro validés pour autant que les résultats des essais sont de qualité et d'utilité comparables aux fins de l'évaluation de sécurité.

Pour les substances chimiques appliquées sur la peau et les muqueuses (dermiques, rectales, vaginales) le potentiel de sensibilisation est évalué dans un au moins des systèmes d'essai actuellement disponible (la concentration de cochon d'Inde ou la concentration du ganglion lymphatique local).

## 5. MODULE 5: RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES

### 5.1. **Format et présentation**

Le plan général du module 5 se présente comme suit:

- Table des matières des rapports d'études cliniques
- Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableau
- Rapports d'études cliniques
  - *Rapports d'études biopharmaceutiques*
    - Rapports d'études de biodisponibilité
    - Rapports d'études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence
    - Rapports d'études de corrélation in vitro — in vivo
    - Rapports de méthodes de bioanalyse et d'analyse

— *Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains*

— Rapports d'études sur la fixation protéique dans le plasma

— Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interaction

— Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains

— *Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme*

— Rapports d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des sujets sains

— Rapport d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des patients

— Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs intrinsèques

— Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs extrinsèques

— Rapports d'études de pharmacocinétique de la population

— *Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme*

— Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains

— Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients

— *Rapports d'études d'efficacité et de sécurité*

— Rapports d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication invoquée

— Rapports d'études cliniques non contrôlées

— Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais

— Autres rapports d'études

— *Rapports sur l'expérience après mise sur le marché*

— Références dans la littérature

5.2. **Contenu: principes et exigences fondamentaux**

Une attention particulière est accordée au choix d'éléments suivants.

a) Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point i) et à l'article 10, paragraphe 1 doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur le fait de savoir si le médicament répond aux critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi il est exigé, en premier lieu, que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, qu'ils soient favorables ou défavorables.

b) Les essais cliniques doivent être toujours précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions du module 4 de la présente annexe. L'investigateur doit prendre connaissance des conclusions des études pharmacologiques et toxicologiques et le demandeur doit, de ce fait, lui fournir au minimum la brochure de l'investigateur, comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique: les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'animal et les résultats d'essais cliniques antérieurs, avec suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé; les rapports pharmacologiques et toxicologiques complets sont fournis sur demande. Pour des matériaux d'origine humaine ou animale, tous les moyens disponibles doivent être mis en œuvre afin d'assurer la non-transmission d'agents infectieux avant le commencement de l'essai.

c) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent prendre des dispositions pour que les documents essentiels des essais cliniques (notamment les cahiers d'observation) autres que les dossiers médicaux des sujets, soient conservés par les propriétaires des données:

— pendant au moins quinze ans après la fin ou l'interruption de l'essai,

— ou pendant au moins deux ans après la délivrance de l'autorisation la plus récente de mise sur le marché dans la Communauté européenne et, lorsqu'il n'y a pas de demandes déposées ou en projet de mise sur le marché dans la Communauté européenne,

— pendant au moins deux ans après l'interruption officielle du développement clinique du médicament expérimental.

Les dossiers médicaux des sujets devraient être conservés conformément à la législation applicable et aussi longtemps que l'hôpital, l'institution ou le lieu d'exercice médical le permet.

Les documents peuvent néanmoins être conservés pendant une période plus longue si cela est imposé par les exigences réglementaires applicables ou par un accord avec le promoteur. Il incombe au promoteur d'informer l'hôpital, l'institution ou le lieu de l'exercice médical de la date à partir de laquelle ces documents n'ont plus besoin d'être conservés.

Le promoteur ou un autre propriétaire des données conserve toute autre documentation relative à l'essai aussi longtemps que le médicament est autorisé. Cette documentation comporte: le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré, et les renseignements relatifs au médicament étudié, ainsi que le médicament de référence et/ou le placebo utilisé; les procédures opératoires standard; tous les avis écrits relatifs au protocole et aux techniques mises en œuvre; la brochure de l'investigateur; le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai; le rapport final; le ou les certificats d'audit, si disponibles. Le rapport final est conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant, pendant cinq années après que le médicament n'est plus autorisé.

En plus des essais réalisés au sein de la Communauté européenne, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prend toutes dispositions supplémentaires pour archiver la documentation conformément aux dispositions de la directive 2001/20/CE et des lignes directrices détaillées de mise en œuvre.

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

Si requis, toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées.

d) Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif:

— le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré, et les renseignements relatifs au médicament expérimental utilisé,

— le ou les certificats d'audit, si disponibles,

— la liste du ou des investigateurs, chaque investigateur indique ses nom, adresse, fonctions, titres et activités hospitalières et le site où l'essai a été réalisé et présente séparément l'information sur chaque patient avec le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai,

— le rapport final signé par l'investigateur et pour les essais multicentriques par tous les investigateurs ou l'investigateur (principal) coordonnateur.

e) Les renseignements relatifs aux essais cliniques cités ci-dessus sont transmis aux autorités compétentes. Toutefois, en accord avec les autorités compétentes, le demandeur peut omettre une partie de cette information. La documentation complète est alors mise à la disposition des autorités compétentes sur demande.

L'investigateur doit, dans ses conclusions sur l'essai, se prononcer sur la sécurité du produit dans des conditions normales d'emploi, sa tolérance, son efficacité avec toutes précisions utiles sur les indications et les contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement ainsi que les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage. Dans son rapport sur une étude multicentrique, l'investigateur principal dans ses conclusions, doit se prononcer sur la sécurité et l'efficacité du médicament étudié au nom de tous les centres impliqués.

f) Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai en indiquant:

1) le nombre de patients traités, avec répartition par sexe;

2) la sélection et la répartition par âge des groupes de patients faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs;

3) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;

4) lorsque des essais contrôlés sont réalisés dans les conditions précitées, si le groupe expérimental de contrôle:

— n'a été soumis à aucune thérapeutique,

— a reçu un placebo,

— a reçu un médicament dont l'effet est connu,

— a reçu un traitement autre que médicamenteux;

5) la fréquence des effets indésirables constatés;

6) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières, par exemple les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes ou en période d'activité génitale, où dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

7) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats au regard de ces paramètres;

8) une appréciation statistique des résultats lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.

g) En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur:

1) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage des patients par rapport au médicament;

2) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés de façon concomitante;

3) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais;

4) les décès qui se sont produits au cours de l'essai ou dans la période de suivi.

h) Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier la sécurité et l'efficacité de cette association.

i) Si des données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier. Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouvelles études précliniques toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisées et analysées en conséquence.

j) Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations réitérées, ainsi que sur la détermination de la posologie pour une administration prolongée.

5.2.1. *Rapports d'études biopharmaceutiques*

Des rapports d'études de biodisponibilité, des rapports d'études comparatives de biodisponibilité et bioéquivalence, des rapports sur l'étude de corrélation in vitro et in vivo, et les méthodes d'analyse et de bioanalyse sont fournies.

En outre, il est procédé au besoin à des études de biodisponibilité pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 10, paragraphe 1, point a).

5.2.2. *Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains*

Aux fins de la présente annexe, on entend par biomatériaux humains toutes protéines et cellules et tous tissus et matériaux voisins dérivés de sources humaines qui sont utilisés in vitro ou ex vivo pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques de médicaments.

À cet égard, il est fourni des rapports de l'étude de la fixation protéique dans le plasma, des études de l'interaction du métabolisme hépatique et des substances actives et des études utilisant d'autres biomatériaux humains.

5.2.3. *Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme*

a) Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes doivent être décrites:

— absorption (vitesse et intensité),

— distribution;

— métabolisme,

— excrétion.

Il est décrit les caractéristiques importantes au plan clinique, telles que les implications des données cinétiques sur la posologie, en particulier pour les patients à risque, et les différences entre l'homme et les espèces animales utilisées pour les études précliniques.

En plus des études pharmacocinétiques standards multi-échantillons, des analyses pharmacocinétiques de population reposant sur un échantillonnage clairsemé au cours d'études cliniques peuvent aussi traiter des questions concernant les contributions de facteurs intrinsèques et extrinsèques à la variabilité de la relation dose-réaction pharmacocinétique. Des rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des sujets sains et chez des patients, des rapports d'études pharmacocinétiques destinés à évaluer les effets de facteurs intrinsèques et extrinsèques, ainsi que des rapports d'études pharmacocinétiques de la population sont fournis.

b) Si le médicament doit normalement être administré en concomitance avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe réalisés pour mettre en évidence une modification éventuelle de l'action pharmacologique.

Les interactions pharmacocinétiques entre la substance active et d'autres médicaments ou substances médicamenteuses sont étudiées.

5.2.4. *Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme*

a) L'action pharmacodynamique corrélée à l'efficacité doit être démontrée y compris:

— la relation dose-effet et son évolution avec le temps,

— la justification de la posologie et des conditions d'administration,

— le mode d'action, si possible.

L'action pharmacodynamique non corrélée à l'efficacité doit être décrite.

La démonstration des effets pharmacodynamiques chez l'homme n'est, en soit, pas suffisante pour justifier les conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

b) Si le médicament doit normalement être administré en concomitance avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe réalisés pour mettre en évidence une modification éventuelle de l'action pharmacologique.

Les interactions pharmacodynamiques entre la substance active et d'autres médicaments ou substances médicamenteuses sont étudiées.

5.2.5. *Rapports d'études d'efficacité et de sécurité*

5.2.5.1. Rapports d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication invoquée

D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés si possible, randomisés et le cas échéant par opposition à un placebo et par opposition à un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue; toute autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe de contrôle peut varier selon les cas et dépend aussi de considérations éthiques et du domaine thérapeutique; ainsi, il peut, dans certains cas, être plus pertinent de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celle d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

1) Dans toute la mesure du possible, et en particulier lorsque le critère d'évaluation est d'appréciation subjective, des mesures doivent être prises pour éviter le biais, notamment des méthodes de randomisation et de double aveugle.

2) Le protocole de l'essai doit comprendre une description complète des méthodes statistiques mises en œuvre, le nombre de patients participants à l'essai et les raisons de leur participation (y compris le calcul de la valeur statistique de l'essai), le niveau de signification utilisé et la description de l'unité de calcul statistique. Les mesures prises pour éviter le biais, en particulier les méthodes de randomisation, sont documentées. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

Les données de sécurité sont passées en revue en prenant en compte les lignes directrices publiées par la Commission, eu égard en particulier aux événements se traduisant par des changements de dose ou la nécessité d'un traitement concomitant, des événements indésirables graves, des événements se traduisant par le retrait, et des décès. Tous patients ou groupes de patients à risque accru sont identifiés et une attention particulière est accordée aux patients potentiellement vulnérables qui peuvent être présents en petit nombre, par exemple les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées fragiles, les personnes avec des anomalies graves du métabolisme ou d'excrétion, etc. L'implication de l'évaluation de sécurité pour les utilisations éventuelles du médicament est décrite.

5.2.5.2. Rapports d'études cliniques non contrôlées rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude et autres rapports d'études cliniques

Ces rapports sont fournis.

5.2.6. *Rapports sur l'expérience après mise sur le marché*

Si le médicament est déjà autorisé dans des pays tiers, les informations relatives aux réactions indésirables du médicament concerné et de médicaments contenant la ou les mêmes substances actives doivent être fournies, avec les chiffres d'utilisation dans ces pays.

5.2.7. *Cahiers d'observation et listes individuelles de patients*

Lorsqu'ils sont soumis conformément à la ligne directrice pertinente publiée par l'Agence, les cahiers d'observation et les listes de données des patients sont fournis et présentés dans le même ordre que les rapports d'études cliniques et indexés par étude.

PARTIE II

## DOSSIERS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET EXIGENCES SPÉCIFIQUES

Certains médicaments présentent des caractères spécifiques tels que toutes les exigences du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché établies dans la partie I de la présente annexe, doivent être adaptées. Pour tenir compte de ces situations particulières, les demandeurs respectent une présentation appropriée et adaptée du dossier.

1. USAGE MÉDICAL BIEN ÉTABLI

Pour les médicaments dont la ou les substances actives ont un «usage médical bien établi» visé à l'article 10, paragraphe 1, point a) ii), et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les règles spécifiques suivantes s'appliquent.

Le demandeur soumet les modules 1, 2 et 3 décrits dans la partie I de la présente annexe.

Pour les modules 4 et 5, une bibliographie scientifique détaillée traite des caractéristiques non cliniques et cliniques.

Les règles spécifiques suivantes s'appliquent pour démontrer l'usage médical bien établi:

a) Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage médical des composants d'un médicament est bien établi sont:

— la durée d'utilisation d'une substance,

— les aspects quantitatifs de l'usage de la substance,

— le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (reflété dans la littérature scientifique publiée) et

— la cohérence des évaluations scientifiques.

En conséquence, des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage médical d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première utilisation systématique et documentée de cette substance en tant que médicament dans la Communauté.

b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité et/ou de l'efficacité et doit comprendre ou se référer à une étude bibliographique appropriée, en tenant compte des études de précommercialisation et de postcommercialisation et à la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, tant favorables que défavorables doivent être communiqués. Pour ce qui concerne les dispositions relatives à «l'usage médical bien établi», il est en particulier nécessaire que les «références bibliographiques» à d'autres sources d'éléments (études postérieures à la commercialisation, études épidémiologiques, etc.) et non simplement à des données relatives à des essais puissent constituer des preuves valables de la sécurité et de l'efficacité d'un produit si une demande explique et justifie de façon satisfaisante l'utilisation de ces sources d'information.

c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier les raisons pour lesquelles on peut soutenir que la sécurité et/ou l'efficacité du produit est établie malgré l'absence de certaines études.

d) Les résumés détaillés non cliniques et/ou cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite en dépit des différences existantes.

e) L'expérience postcommerciale acquise avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

2. MÉDICAMENTS ESSENTIELLEMENT SIMILAIRES

a) Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point a) i) (produits essentiellement similaires), contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe à condition que le demandeur ait obtenu le consentement du titulaire de l'autorisation originelle de mise sur le marché de faire des références croisées au contenu de ses modules 4 et 5.

b) Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point a) iii) (produits essentiellement similaires, à savoir produits génériques), contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe et les données démontrant la biodisponibilité et la bioéquivalence avec le médicament originel à condition que ce dernier ne soit pas un médicament biologique (voir à la partie II.4 Médicaments biologiques similaires).

Pour ces produits, les résumés détaillés non cliniques/cliniques se concentrent plus particulièrement sur les éléments suivants:

— les motifs pour invoquer la similarité essentielle;

— un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage) dont l'utilisation est proposée dans le produit destiné à être mis sur le marché ainsi qu'une évaluation de ces impuretés;

— une évaluation des études de bioéquivalence ou une justification du fait que des études n'ont pas été réalisées au titre de la ligne directrice sur «L'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence»;

— une mise à jour de la littérature publiée concernant la substance et la demande présente. L'annotation, à cette fin, d'articles publiés dans des revues avec «comité de lecture par des pairs» peut être acceptée;

— chaque caractéristique invoquée dans le résumé des caractéristiques du produit qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe thérapeutique doit être discutée dans les résumés détaillés non-cliniques/cliniques et démontrée par la littérature publiée et/ou des études supplémentaires;

— s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer les preuves de l'équivalence des propriétés de sécurité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur lorsqu'il invoque la similarité essentielle.

3. DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES EXIGÉES DANS DES SITUATIONS SPÉCIFIQUES

Lorsque la substance active d'un médicament essentiellement similaire contient la même fraction thérapeutique que le produit autorisé d'origine associé à un complexe/dérivé de sels/d'esters, il y a lieu d'apporter la preuve qu'il n'y pas de changement dans la pharmacocinétique de la fraction, dans la pharmacodynamie et/ou dans la toxicité qui pourrait modifier le profil sécurité/efficacité. Si tel n'était pas le cas, cette association est à considérer comme une nouvelle substance active.

Lorsqu'un médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou présenté sous une forme pharmaceutique différente ou qu'il doit être administré par des voies différentes ou avec un dosage différent ou avec une posologie différente, il y lieu de fournir les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques appropriés et/ou des essais cliniques.

4. MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES SIMILAIRES

Les dispositions de l'article 10, paragraphe 1, point a) iii), peuvent ne pas suffire dans le cas des médicaments biologiques. Si l'information exigée dans le cas des produits essentiellement similaires (génériques) ne permet pas de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques, des données supplémentaires, en particulier le profil toxicologique et clinique, doivent être fournies.

Lorsqu'un médicament biologique tel que défini dans la partie I, paragraphe 3.2, de la présente annexe qui se réfère au médicament d'origine ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de la part d'un demandeur indépendant après l'expiration de la période de protection des données, la démarche suivante s'applique.

— L'information à fournir ne se limite pas aux modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité. Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres données non cliniques et cliniques appropriées) sont déterminés au cas par cas.

— En raison de la diversité des médicaments biologiques, l'autorité compétente définit la nécessité d'études identifiées prévues dans les modules 4 et 5 en prenant en compte la caractéristique spécifique de chaque médicament pris séparément.

Les principes généraux à appliquer sont traités dans une ligne directrice prenant en compte les caractéristiques du médicament biologique concerné publiée par l'Agence. Au cas où le médicament autorisé à l'origine a plus d'une indication, l'efficacité et la sécurité du médicament revendiquées comme étant similaires doivent être justifiées ou, au besoin, démontrées séparément pour chacune des indications revendiquées.

5. ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES FIXES

Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point b), concernent de nouveaux médicaments composés d'au moins deux substances actives qui n'ont pas été autorisées auparavant comme association médicamenteuse fixe.

Pour ces demandes, un dossier complet (modules 1 à 5) est à fournir pour l'association médicamenteuse fixe. Le cas échéant, il y a lieu de fournir l'information concernant les sites de fabrication et l'évaluation de sécurité des agents adventices.

6. DOCUMENTATION POUR DES DEMANDES D'AUTORISATION DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Lorsque, conformément à l'article 22, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions normales d'emploi car:

— les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets, ou

— l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets, ou

— des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements,

l'autorisation de mise sur le marché peut alors être accordée sous réserve de certaines obligations spécifiques.

Ces obligations spécifiques peuvent comprendre les suivantes:

— le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par l'autorité compétente, dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque,

— le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier et, pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée,

— la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.

7. DEMANDES MIXTES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

On entend par demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché où le module 4 et/ou 5 consiste en une association de rapports d'études non cliniques et/ou cliniques limitées réalisées par le demandeur et de références bibliographiques. Tous les autres modules sont conformes à la structure décrite dans la partie I de la présente annexe. L'Autorité compétente accepte le format proposé présenté par le demandeur au cas par cas.

PARTIE III

## MÉDICAMENTS PARTICULIERS

La présente partie établit les exigences spécifiques relatives à des médicaments identifiés de par leur nature particulière.

1. MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

### 1.1. Médicaments dérivés du plasma

Pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains et par dérogation aux dispositions du module 3, les exigences visées dans «L'information relative aux matières de départ et aux matières premières» concernant les dossiers peuvent être remplacées par un Dossier Permanent du Plasma certifié conformément à la présente partie lorsque les matières de départ sont constituées par du sang/plasma humains.

a) P r i n c i p e s

Aux fins de la présente annexe:

— On entend par Dossier Permanent du Plasma une documentation autonome qui est distincte du dossier d'autorisation de mise sur le marché et qui fournit toutes les informations détaillées pertinentes portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière de départ et/ou matière première pour la fabrication de sous-fractions et fractions intermédiaires, composants de l'excipient et de la ou des substances actives faisant partie des médicaments ou des dispositifs médicaux visés dans la directive 2000/70/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 novembre 2000 modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains ([12]).

— Chaque centre ou établissement de fractionnement/traitement du plasma humain prépare et met à jour l'ensemble des informations pertinentes détaillées visées dans le Dossier Permanent du Plasma.

— Le Dossier Permanent du Plasma est soumis à l'Agence ou à l'Autorité compétente par le demandeur d'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Lorsque le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est différent du titulaire du Dossier Permanent du Plasma, le Dossier Permanent du Plasma est mis à la disposition du demandeur ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin d'être soumis à l'autorité compétente. Dans tous les cas, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché assume la responsabilité du médicament.

— L'autorité compétente qui procède à l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché attend que l'Agence délivre le certificat avant de prendre une décision sur la demande.

— Tout dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contenant un composant dérivé du plasma humain fait référence au Dossier Permanent du Plasma correspondant au plasma utilisé comme matière de départ/première.

b) C o n t e n u

Conformément aux dispositions de l'article 109, modifié par la directive 2002/98/CE, qui vise les exigences pour les donneurs et le contrôle des dons, le Dossier Permanent du Plasma contient des informations sur le plasma utilisé comme matière de départ/première, en particulier:

1) Origine du plasma

   i) Information sur les centres ou les établissements où la collecte de sang/plasma est effectuée, y compris leur inspection et leur agrément, ainsi que les données épidémiologiques portant sur les maladies infectieuses transmissibles par le sang.

   ii) Information sur les centres ou établissements où le contrôle des dons et des mélanges de plasma est effectué, y compris leur statut à l'égard de l'inspection et de l'agrément.

   iii) Critères de sélection/d'exclusion pour les donneurs de sang/plasma.

   iv) Système en place permettant d'assurer la traçabilité de chaque don depuis l'établissement de collecte de sang/plasma jusqu'aux produits finis et inversement.

([12]) JO L 313 du 13.12.2000, p. 22.

2) Qualité et sécurité du plasma

i) Conformité avec les monographies de la Pharmacopée européenne.

ii) Contrôle des dons et mélanges de sang/plasma pour la détection d'agents infectieux, y compris l'information sur les méthodes utilisées pour ces contrôles et, dans le cas des mélanges de plasma, données de validation des tests utilisés.

iii) Caractéristiques techniques des poches pour la collecte de sang et de plasma, y compris l'information sur les solutions d'anticoagulants utilisées.

iv) Conditions de conservation et de transport du plasma.

v) Procédures pour le retrait et/ou la période de quarantaine éventuelle des lots de plasma.

vi) Caractérisation du mélange de plasma.

3) Système en place entre le fabricant du médicament dérivé du plasma et/ou l'opérateur procédant au fractionnement/traitement du plasma d'une part, et les centres ou établissements de collecte et de contrôle du sang/plasma d'autre part, qui définit les conditions de leur interaction et les spécifications convenues.

En outre, le Dossier Permanent du Plasma dresse la liste des médicaments pour lesquels ce Dossier Permanent du Plasma est valide, que les médicaments aient obtenu ou soient en voie d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, y compris les médicaments visés à l'article 2 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

c) Évaluation et certification

— Pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché soumet un dossier complet à l'autorité compétente, auquel est joint un Dossier Permanent du Plasma séparé lorsqu'il n'en existe pas déjà un.

— Le Dossier Permanent du Plasma fait l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité du Dossier Permanent du Plasma à la législation communautaire, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Le certificat délivré s'applique dans toute la Communauté.

— Le Dossier Permanent du Plasma est mis à jour et certifié à nouveau annuellement.

— Les changements introduits ultérieurement dans les termes d'un Dossier Permanent du Plasma doivent respecter la procédure d'évaluation établie par le règlement (CE) n° 542/95 de la Commission ([13]) concernant l'examen des modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2309/93 du 22 juillet 1993 du Conseil établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ([14]). Les conditions d'évaluation de ces modifications sont établies par le règlement (CE) n° 1085/2003 de la Commission.

— Dans une seconde étape par rapport aux dispositions des premier, deuxième, troisième et quatrième tirets, l'autorité compétente qui accordera ou a accordé l'autorisation de mise sur le marché prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent du Plasma sur le(s) médicament(s) concerné(s).

— Par dérogation aux dispositions du deuxième tiret du présent point (évaluation et certification), lorsqu'un Dossier Permanent du Plasma correspond uniquement à des médicaments dérivés du sang/plasma dont l'autorisation de mise sur le marché est limitée à un seul État membre, l'évaluation scientifique et technique dudit Dossier Permanent du Plasma est réalisée par l'autorité compétente nationale de cet État membre.

([13]) JO L 55 du 11.3.1995, p. 15.
([14]) JO L 214 du 24.8.1993, p. 1.

1.2. **Vaccins**

Pour les vaccins à usage humain et par dérogation aux dispositions du module 3 portant sur «les substances actives», les exigences suivantes s'appliquent lorsqu'elles sont fondées sur l'utilisation d'un système de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant.

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin autre que le vaccin dirigé contre la grippe doit comporter un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour tout antigène vaccinant qui est une substance active de ce vaccin.

a) Principes

Aux fins de la présente annexe:

— On entend par Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant une partie autonome du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin, qui contient toute l'information pertinente de nature biologique, pharmaceutique et chimique concernant chacune des substances actives composant ce médicament. La partie autonome peut être commune à un ou plusieurs vaccins monovalents et/ou combinés présenté(s) par le même demandeur ou titulaire d'autorisation de mise sur le marché.

— Un vaccin peut contenir un ou plusieurs antigènes vaccinants distincts. Il y a autant de substances actives que d'antigènes vaccinants présents dans un vaccin.

— Un vaccin combiné contient au moins deux antigènes vaccinants distincts, destinés à prévenir une ou plusieurs maladies infectieuses.

— Un vaccin monovalent est un vaccin qui contient un antigène vaccinant destiné à prévenir une seule maladie infectieuse.

b) Contenu

Le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant contient les informations suivantes extraites de la partie pertinente (Substance active) du module 3 concernant les «données de qualité» définies dans la partie I de la présente annexe:

Substance active

1. Information générale, concernant notamment le respect de la ou des monographies pertinentes de la Pharmacopée européenne.

2. Information sur la fabrication de la substance active: cette rubrique doit couvrir le procédé de fabrication, l'information sur les matières de départ et premières, les mesures spécifiques sur les EST et les agents adventices, l'évaluation de sécurité et les installations et les équipements.

3. Caractérisation de la substance active

4. Contrôle de qualité de la substance active

5. Normes ou substances de référence

6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active

7. Stabilité de la substance active.

c) Évaluation et certification

— Pour les vaccins nouveaux, le demandeur soumet à l'autorité compétente un dossier de demande de mise sur le marché complet comprenant tous les Dossiers Permanents de l'Antigène Vaccinant correspondant à chaque antigène vaccinant composant le vaccin nouveau lorsqu'il n'existe pas déjà de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. L'Agence procède à une évaluation technique et scientifique de chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité à la législation européenne pour chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Ce certificat s'applique dans toute la Communauté.

— Les dispositions du premier tiret s'appliquent aussi à tout vaccin qui consiste en une association nouvelle d'antigènes vaccinants, indépendamment du fait qu'un ou plusieurs de ces antigènes vaccinants entrent ou non dans la composition de vaccins déjà autorisés dans la Communauté.

— Les changements dans le contenu d'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour un vaccin autorisé dans la Communauté font l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence conformément à la procédure établie dans le règlement (CE) nº 1085/2003 de la Commission. En cas d'évaluation positive, l'Agence délivre un certificat de conformité à la législation communautaire pour le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Le certificat délivré s'applique dans toute la Communauté.

— Par dérogation aux dispositions des premier, deuxième et troisième tirets du présent point (évaluation et certification), lorsqu'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant correspond uniquement à un vaccin qui fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché qui n'a pas été/ne sera pas délivrée conformément à une procédure communautaire et, à condition que le vaccin autorisé comporte des antigènes vaccinants qui n'ont pas été évalués par le biais d'une procédure communautaire, l'évaluation scientifique et technique du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant précité et de ses modifications ultérieures est alors réalisée par l'autorité compétente nationale qui a accordé l'autorisation de mise sur le marché.

— Dans un deuxième temps par rapport aux dispositions des premier, deuxième et troisième tirets, l'autorité compétente qui accordera ou a accordé l'autorisation de mise sur le marché prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant sur le(s) médicament(s) concerné(s).

## 2. RADIOPHARMACEUTIQUES ET PRÉCURSEURS

### 2.1. **Radiopharmaceutiques**

Aux fins du présent chapitre, les demandes fondées sur l'article 6, paragraphe 2, et sur l'article 9 sont accompagnées d'un dossier complet où figurent les détails spécifiques suivants:

*Module 3*

a) Dans le contexte d'une trousse pour le marquage au moyen d'un radionucléide après livraison par le fabricant, la substance active est considérée comme la substance de la formulation qui est destinée à porter ou lier le radionucléide. La description de la méthode de fabrication de la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique comprend les détails de la fabrication de la trousse et des détails de la transformation finale recommandée pour produire le médicament radioactif. Les spécifications nécessaires du radionucléide sont décrites conformément, le cas échéant, à la monographie générale ou aux monographies spécifiques de la Pharmacopée européenne. En outre, tous les composés nécessaires pour le marquage au moyen d'un radionucléide sont décrits. La structure de la substance active est aussi décrite.

Pour les radionucléides, les réactions nucléaires dès leur formation sont discutées.

Dans un générateur, les radionucléides pères et fils sont considérés comme des substances actives.

b) Les détails de la nature du radionucléide, de l'isotope, les impuretés probables, l'entraîneur, l'activité totale et l'activité spécifique doivent être indiqués.

c) Les matières premières comprennent les matières constituant la cible d'irradiation.

d) Les considérations sur la pureté chimique/radiochimique et leurs relations à la biodistribution sont indiquées.

e) La pureté radionucléique et radiochimique et l'activité spécifique sont précisées.

f) Pour les générateurs, les renseignements concernant les essais pour les radionucléides père et fils sont exigés. Pour les éluats de générateurs, les essais sur les radionucléides père et sur les autres composants du générateur sont fournis.

g) La teneur en substances actives doit s'exprimer obligatoirement en termes de masse et s'applique seulement aux médicaments radiopharmaceutiques Pour les radionucléides, l'activité est exprimée en becquerels à une date donnée et, si nécessaire, à une heure donnée avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué.

h) Pour la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique, les spécifications du produit fini comprennent des essais pour vérifier la qualité du radiomarquage. Des contrôles appropriés de la pureté radiochimique et radionucléidique du composé radiomarqué sont inclus. Tous les composés nécessaires pour le radiomarquage sont identifiés et testés.

i) La stabilité doit être établie pour les générateurs de radionucléides, la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique et les produits marqués. En cas de présentations en flacons multidoses la stabilité au cours de leur utilisation doit être documentée.

*Module 4*

Il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation. Pour le diagnostic, il s'agit d'une conséquence de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques; en thérapie, il s'agit de l'effet recherché. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments radiopharmaceutiques doit donc tenir compte des exigences pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des organes et tissus aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et reconnu au plan international pour une voie d'administration donnée.

*Module 5*

Les résultats des essais cliniques sont fournis lorsqu'ils sont applicables et justifiés dans les résumés détaillés cliniques.

2.2. **Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage**

Dans le cas spécifique d'un précurseur radiopharmaceutique destiné uniquement à des fins de radiomarquage, l'objectif primaire consiste à présenter l'information qui traiterait des conséquences possibles d'une faible efficacité de radiomarquage ou une dissociation de la substance radiomarquée, à savoir des questions ayant trait aux effets produits chez le patient par un radionucléide libre. En outre, il est également nécessaire de présenter les informations pertinentes ayant trait aux risques professionnels, à savoir l'exposition du personnel hospitalier et de l'environnement aux radiations.

En particulier, l'information suivante, lorsqu'elle s'applique, est fournie:

*Module 3*

Les dispositions du module 3 s'appliquent à l'enregistrement de précurseurs radiopharmaceutiques définis plus haut [points a) à i)], le cas échéant.

*Module 4*

Concernant la toxicité par administration unique et par administration réitérée, les résultats des études réalisées conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire établies par les directives 87/18/CEE et 88/320/CEE du Conseil sont fournies, sauf lorsque le fait de ne pas les fournir est justifié.

Les études de mutagénicité sur le radionucléide ne sont pas considérées comme nécessaires dans ce cas particulier.

L'information relative à la toxicité chimique du nucléide «froid» et sa biodistribution est présentée.

*Module 5*

Les informations cliniques dégagées des études cliniques sur le précurseur lui-même ne sont pas considérées comme pertinentes dans le cas spécifique d'un précurseur radiopharmaceutique destiné uniquement à des fins de radiomarquage.

Toutefois, les informations démontrant l'utilité clinique du précurseur radiopharmaceutique lorsqu'il est attaché aux molécules porteuses pertinentes sont présentées.

3. MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES

Le présent point définit les dispositions spécifiques concernant l'application des modules 3 et 4 aux médicaments homéopathiques définis à l'article 1er, paragraphe 5.

*Module 3*

Les dispositions du module 3 s'appliquent aux documents soumis conformément à l'article 15 pour l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques visées à l'article 14, paragraphe 1 et aux documents pour l'autorisation des médicaments homéopathiques visés à l'article 16, paragraphe 1 avec les modifications suivantes.

a) Terminologie

Le nom latin de la souche homéopathique décrite dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit correspondre au titre latin de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'une pharmacopée officielle d'un État membre. Le cas échéant, le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque État membre sont à fournir.

b) Contrôle des matières de départ

Les renseignements et les documents concernant les matières de départ, c'est-à-dire toutes les matières utilisées y compris les matières premières et les matières intermédiaires jusqu'à la dilution finale qui doit être incorporée dans le produit fini, accompagnant la demande sont complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières de départ et à toutes les matières premières ainsi qu'aux étapes intermédiaires du processus de fabrication jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit fini. Si possible, un dosage est requis si des composants toxiques sont présents et si la qualité ne peut être contrôlée sur la dilution finale à incorporer en raison du degré élevé de dilution. Chaque étape du processus de fabrication depuis les matières de départ jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le médicament fini doit être décrite de façon complète.

Dans le cas où des dilutions interviennent, ces étapes de dilution doivent être réalisées conformément aux méthodes de fabrication homéopathiques décrites dans la monographie de la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans une pharmacopée officielle d'un État membre.

c) Essais de contrôle sur le produit fini

Les exigences générales de qualité doivent s'appliquer aux produits finis homéopathiques, toute exception devant être dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants présentant un risque toxique, devront être réalisés. S'il peut être justifié qu'une identification et/ou un dosage de tous les composants présentant un risque toxique ne sont pas possibles, par exemple en raison de leur dilution dans le produit fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

d) Essais de stabilité

La stabilité du produit fini doit être démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions/triturations obtenues à partir de ces souches. Si aucune identification ou aucun dosage de la substance active n'est possible en raison du degré de dilution, les données de stabilité de la forme pharmaceutique peuvent être prises en compte.

*Module 4*

Les dispositions du module 4 s'appliquent à l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques visés à l'article 14, paragraphe 1, avec les spécifications suivantes.

Toute information manquante doit être justifiée et il y a lieu de justifier, par exemple, pourquoi la démonstration d'un niveau acceptable de sécurité peut être soutenue même en l'absence de certaines études.

4. MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

Les demandes concernant des médicaments à base de plantes présentent un dossier complet dans lequel sont inclus les renseignements spécifiques suivants.

*Module 3*

Les dispositions du module 3, notamment le respect d'une ou de plusieurs monographies de la Pharmacopée européenne, s'appliquent à l'autorisation de médicaments à base de plantes. L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande est pris en compte.

Les aspects spécifiques aux médicaments à base de plantes suivants sont à examiner:

1) Substances végétales et préparations à base de plantes

Aux fins de la présente annexe, les termes «substances végétales et préparations à base de plante» sont considérées comme équivalents aux termes «drogues végétales et préparations à base de drogues végétales» définis dans la Pharmacopée européenne.

Pour ce qui concerne la nomenclature de la substance végétale, la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (lorsqu'il s'applique), les parties des plantes, la définition de la préparation à base de plantes, les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

Pour ce qui concerne la nomenclature de la préparation à base de plantes, la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (lorsqu'il s'applique), les parties des plantes, la définition de la préparation à base de plantes, le ratio substance à base de plantes/préparation à base de plante, le(s) solvant(s) d'extraction, les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

Pour documenter la section de la structure pour la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes lorsqu'elle s'applique, la forme physique, la description des composants ayant une activité thérapeutique connue ou des marqueurs (formule moléculaire, masse moléculaire relative, formule structurelle, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire, et la masse moléculaire relative) ainsi que les autres constituants sont à fournir.

Pour documenter la section sur le fabricant de la substance végétale, le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fournisseur, y compris des contractants, et chaque site ou installation proposés pour intervenir dans la production/collecte et des essais de la préparation à base de plantes sont indiqués, le cas échéant.

Pour documenter la section sur le fabricant de la préparation à base de plantes, le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris des contractants et, chaque site de fabrication proposé ou installation concernée dans la fabrication et les essais de la préparation à base de plante, sont à fournir, le cas échéant.

Concernant la description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé pour la substance végétale, des informations pour décrire de façon adéquate la production de plantes et la collecte de plantes, y compris l'origine géographique de la plante médicinale et les conditions de culture, de récolte, de séchage et de stockage sont à fournir.

Concernant la description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé pour la préparation à base de plantes, des informations pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication de la préparation à base de plantes, y compris la description du traitement, des solvants et des réactifs, les étapes de purification et la normalisation sont à fournir.

Concernant le développement du procédé de fabrication, un bref résumé décrivant le développement de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes lorsqu'il s'applique est à fournir, en prenant en considération la voie d'administration et l'utilisation proposées. Les résultats comparant la composition phytochimique de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas fournie dans les données bibliographiques et la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes selon le cas contenues comme substances actives dans le médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande sont à discuter, le cas échéant.

Concernant la description de la structure et d'autres caractéristiques de la substance végétale, des informations sur la caractérisation botanique, macroscopique, microscopique, phytochimique, et l'activité biologique si nécessaire sont à fournir.

Concernant la description de la structure et d'autres caractéristiques de la préparation à base de plantes, des informations sur la caractérisation phytochimique et physicochimique, et l'activité biologique si nécessaire, sont à fournir.

Les spécifications de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas sont à fournir.

Les procédures analytiques utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas sont à fournir.

Concernant la validation des procédures analytiques, une information de la validation analytique, y compris des données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Concernant les analyses de lots, une description des lots et des résultats des analyses de lots pour la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes selon le cas, y compris des analyses de substances inscrites à la Pharmacopée est à fournir.

Une justification des spécifications de la substance végétales et de la préparation à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Une information des normes de référence ou des matières de référence utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Lorsque la substance végétale ou la préparation à base de plantes fait l'objet d'une monographie, le demandeur peut demander un certificat de conformité qui a été accordé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

2) Médicaments à base de plantes

Concernant le développement de la formulation, il y a lieu de fournir un bref résumé décrivant le développement du médicament à base de plantes, en prenant en considération la voie d'administration et l'utilisation proposées. Les résultats comparant la composition phytochimique des produits utilisés, fournie dans les données bibliographiques et le médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande sont à discuter, le cas échéant.

5. MÉDICAMENTS ORPHELINS

— Dans le cas d'un médicament orphelin au sens du règlement (CE) nº 141/2000, les dispositions générales de la partie II.6 (circonstances exceptionnelles) peuvent s'appliquer. Le demandeur justifie alors dans les résumés non cliniques et cliniques les raisons pour lesquelles il n'est pas possible de fournir l'information complète et il fournit une justification du bilan risque/bénéfice pour le médicament orphelin concerné.

— Quand un demandeur d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament orphelin invoque les dispositions de l'article 10, paragraphe 1, point a) ii) et de la partie II, point 1 de la présente annexe (usage médical bien établi), l'utilisation systématique et documentée de la substance concernée peut se référer — à titre dérogatoire — à l'utilisation de cette substance conformément aux dispositions de l'article 5 de la présente directive.

PARTIE IV

**MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE**

1. INTRODUCTION

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché relatives aux médicaments de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point a), du règlement (CE) nº 1394/2007, doivent respecter les exigences de format (modules 1, 2, 3, 4 et 5), visées dans la partie I de la présente annexe.

Il convient d'appliquer les exigences techniques relatives aux modules 3, 4 et 5 concernant les médicaments biologiques, telles qu'elles sont exposées dans la partie I de la présente annexe. Les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie innovante visés aux points 3, 4 et 5 de la présente partie montrent comment les exigences de la partie I s'appliquent aux médicaments de thérapie innovante. En outre, le cas échéant et en tenant compte des spécificités des médicaments de thérapie innovante, d'autres exigences ont été définies.

En raison de la nature spécifique des médicaments de thérapie innovante, une approche fondée sur les risques peut être appliquée afin de déterminer la nature des données cliniques, non cliniques et la qualité à inclure dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément aux lignes directrices scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, visées au point 4 de la section «Introduction et principes généraux».

L'analyse de risque peut porter sur l'ensemble du développement. Au nombre des facteurs de risque qui peuvent être étudiés figurent: l'origine des cellules (autologues, allogéniques, xénogéniques), la capacité à proliférer et/ou à se différencier et à induire une réponse immunitaire, le niveau de manipulation cellulaire, la combinaison de cellules avec des molécules bioactives ou des matériaux de structure, la nature des médicaments de thérapie génique, la capacité de réplication des virus ou des micro-organismes utilisés in vivo, la capacité d'intégration des séquences d'acide nucléique ou des gènes dans le génome, la fonctionnalité à long terme, le risque d'oncogénicité et le mode d'administration ou d'utilisation.

Les données cliniques et non cliniques pertinentes ainsi que l'expérience acquise avec d'autres médicaments de thérapie innovante de même type peuvent également être examinées dans le cadre de l'analyse de risque.

Tout écart par rapport aux exigences de la présente annexe doit être justifié sur le plan scientifique dans le module 2 de la demande. L'analyse de risque décrite ci-dessus sera également jointe et décrite dans le module 2, le cas échéant. Dans ce cas, la méthodologie suivie, la nature des risques identifiés et leurs répercussions sur le programme de développement et d'évaluation au regard de l'approche fondée sur l'analyse de risque doivent être précisées. Tout écart par rapport aux exigences de la présente annexe résultant de l'analyse de risque doit être décrit.

2. DÉFINITIONS

Aux fins de la présente annexe, outre les définitions figurant au règlement (CE) nº 1394/2007 du Conseil, les définitions énoncées aux points 2.1. et 2.2 s'appliquent.

2.1. **Médicaments de thérapie génique**

Par médicament de thérapie génique, on entend un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes:

a) il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique;

b) son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence.

Les vaccins contre les maladies infectieuses ne sont pas compris dans les médicaments de thérapie génique.

2.2. **Médicament de thérapie cellulaire somatique**

Par médicament de thérapie cellulaire somatique, on entend un médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes:

a) contient ou est constitué de cellules ou de tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou de cellules ou de tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur;

b) est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.

Pour les besoins du point a), les manipulations visées à l'annexe I du règlement (CE) nº 1394/2007, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles.

3. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 3

3.1. **Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante**

Il convient de fournir la description du système que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché entend établir et maintenir afin d'assurer la traçabilité de chaque produit, depuis ses matières de départ et matières premières, y compris toutes les substances en contact avec les tissus ou cellules qu'il peut contenir, depuis leur origine jusqu'à l'hôpital, l'institution ou le cabinet de médical où le médicament est utilisé, en passant par les étapes de fabrication, de conditionnement, de stockage, de transport et de distribution.

Le système de traçabilité doit être complémentaire et compatible avec les exigences établies dans la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil ([15]), en ce qui concerne les tissus et cellules humains autres que les cellules sanguines, et dans la directive 2002/98/CE, en ce qui concerne les cellules sanguines humaines.

3.2. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique**

3.2.1. *Introduction: produit fini, substance active et matières de départ*

3.2.1.1. Médicament de thérapie génique contenant une ou plusieurs séquences d'acide nucléique recombinant ou un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés

Le médicament (produit fini) se compose d'une ou plusieurs séquences d'acide nucléique ou d'un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés, formulés dans leur conditionnement primaire pour l'usage médical prévu. Le médicament (produit fini) peut être combiné à un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif.

La substance active se compose d'une ou plusieurs séquences d'acide nucléique ou d'un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés.

([15]) JO L 102 du 7.4.2004, p. 48.

3.2.1.2. Médicaments de thérapie génique contenant des cellules génétiquement modifiées

Le médicament (produit fini) se compose de cellules génétiquement modifiées, formulées dans leur emballage final immédiat pour l'usage médical prévu. Le médicament (produit fini) peut être combiné à un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif.

La substance active se compose de cellules génétiquement modifiées par l'un des produits visés au point 3.2.1.1 ci-dessus.

3.2.1.3. Dans le cas des produits se composant de vecteurs viraux, les matières de départ sont les composants à partir desquels le vecteur viral est obtenu, c'est-à-dire le lot de semence primaire du vecteur viral ou les plasmides utilisés pour transfecter les cellules d'empaquetage et la banque cellulaire primaire de la lignée cellulaire d'empaquetage.

3.2.1.4. Dans le cas des produits se composant de plasmides, de vecteurs non viraux et d'un ou de plusieurs micro-organismes génétiquement modifiés autres que des virus ou des vecteurs viraux, les matières de départ sont les composants utilisés pour générer la cellule productrice, c'est-à-dire le plasmide, la bactérie hôte et la banque primaire de cellules microbiennes génétiquement modifiées.

3.2.1.5. Dans le cas de cellules génétiquement modifiées, les matières de départ sont les composants utilisés pour obtenir les cellules génétiquement modifiées, c'est-à-dire les matières de départ utilisées pour produire le vecteur, le vecteur et les cellules humaines ou animales. Les principes des bonnes pratiques en matière de fabrication s'appliquent à partir du système de banque utilisé pour produire le vecteur.

3.2.2. *Exigences spécifiques*

Outre les exigences visées aux points 3.2.1 et 3.2.2 de la partie I de la présente annexe, les exigences suivantes s'appliquent:

a) des informations doivent être fournies sur l'ensemble des matières de départ utilisées pour fabriquer la substance active, y compris les produits nécessaires pour la modification génétique de cellules humaines ou animales et, le cas échéant, la culture et la conservation ultérieures des cellules génétiquement modifiées, en tenant compte de l'absence éventuelle d'étapes de purification;

b) en ce qui concerne les produits contenant un micro-organisme ou un virus, des données doivent être fournies sur la modification génétique, l'analyse de la séquence, l'atténuation de la virulence, le tropisme pour des tissus et des types cellulaires spécifiques, la dépendance du micro-organisme ou du virus vis-à-vis du cycle cellulaire, la pathogénicité et les caractéristiques de la souche parentale;

c) les impuretés liées au procédé et au produit doivent être décrites dans les sections pertinentes du dossier, notamment les virus contaminants compétents pour la réplication si le vecteur est conçu pour ne pas y être apte;

d) dans le cas des plasmides, les différentes formes de plasmides doivent être quantifiées pendant toute la durée de conservation du produit;

e) en ce qui concerne les cellules génétiquement modifiées, les caractéristiques des cellules avant et après la modification génétique, de même qu'avant et après toute procédure ultérieure de congélation/stockage, doivent être contrôlées.

Pour ce qui est des cellules génétiquement modifiées, outre les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, les exigences de qualité concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire (voir le point 3.3) doivent s'appliquer.

3.3. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire**

3.3.1. *Introduction: produit fini, substance active et matières de départ*

Le médicament (produit fini) se compose de la substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'usage médical prévu et dans sa combinaison finale pour les médicaments de thérapie innovante combinée.

La substance active se compose de cellules et/ou tissus ayant fait l'objet d'opérations d'ingénierie.

Les substances additionnelles (par exemple, supports, matrices, dispositifs, biomatériaux, biomolécules et/ou autres composants) qui sont combinées à des cellules manipulées dont elles font partie intégrante doivent être considérées comme des matières de départ, même si elles ne sont pas d'origine biologique.

Les matières utilisées durant la fabrication de la substance active (milieux de culture, facteurs de croissance) et qui ne sont pas destinées à faire partie de la substance active sont considérées comme des matières premières.

3.3.2. *Exigences spécifiques*

Outre les exigences visées aux points 3.2.1 et 3.2.2 de la partie I de la présente annexe, les exigences suivantes s'appliquent:

3.3.2.1. Matières de départ

a) Des données résumées doivent être fournies sur le don, l'obtention et le contrôle des cellules et tissus humains utilisés comme matières de départ, conformément aux dispositions de la directive 2004/23/CE. Si des cellules ou des tissus malades (tissus cancéreux, par exemple) sont utilisés comme matières de départ, leur utilisation doit être justifiée.

b) Si des populations de cellules allogéniques sont regroupées, les stratégies de mélange et les mesures destinées à assurer leur traçabilité doivent être décrites.

c) La variabilité potentielle introduite par des cellules et tissus humains ou animaux doit être prise en compte lors de la validation du procédé de fabrication, de la caractérisation de la substance active et du produit fini, du développement de contrôles ainsi que lors de la définition des spécifications et de la stabilité.

d) Dans le cas de produits xénogéniques à base de cellules, des données sur la provenance des animaux (notamment leur origine géographique, l'élevage, l'âge), les critères d'acceptation spécifiques, les mesures permettant de prévenir et de suivre les infections chez les animaux sources/donneurs, la détection d'agents infectieux chez les animaux, y compris les virus et micro-organismes transmis verticalement, et des éléments sur la qualité des installations animales doivent être fournis.

e) Dans le cas des produits à base de cellules d'animaux génétiquement modifiés, les caractéristiques spécifiques des cellules liées à la modification génétique doivent être décrites. Une description détaillée de la méthode de création et de la caractérisation de l'animal transgénique doit être fournie.

f) En ce qui concerne la modification génétique des cellules, les exigences techniques visées au point 3.2 s'appliquent.

g) Les systèmes d'essais de toutes substances additionnelles (supports, matrices, dispositifs, biomatériaux, biomolécules ou autres composants) qui sont associées à des cellules modifiées dont elles font partie intégrante doivent être décrits et justifiés.

h) En ce qui concerne les supports, les matrices et les dispositifs qui relèvent de la définition du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif, les données requises en vertu du point 3.4 pour l'évaluation du médicament combiné de thérapie innovante doivent être fournies.

3.3.2.2. Procédé de fabrication

a) Le procédé de fabrication doit être validé afin d'assurer la reproductibilité des lots et du procédé, l'intégrité fonctionnelle des cellules tout au long de la fabrication et du transport jusqu'au moment de l'application ou de l'administration et un état de différenciation approprié.

b) Si les cellules sont cultivées directement sur ou dans une matrice, un support ou un dispositif, des données doivent être fournies sur la validation du procédé de culture des cellules en ce qui concerne la croissance des cellules, la fonction et l'intégrité de la combinaison.

3.3.2.3. Caractérisation et stratégie de contrôle

a) Des données pertinentes doivent être fournies sur les caractéristiques de la population ou du mélange de cellules en termes d'identité, de pureté (agents microbiens adventices et contaminants cellulaires, par exemple), viabilité, activité, caryologie, tumorigénicité et adéquation par rapport à l'usage médical prévu. La stabilité génétique des cellules doit être démontrée.

b) Des informations qualitatives et quantitatives, si possible, doivent être fournies sur les impuretés liées au produit et au procédé, de même que sur toute substance susceptible d'introduire des produits de dégradation durant la production. Le niveau d'identification et de quantification des impuretés doit être justifié.

c) Si certains tests de libération ne peuvent pas être effectués sur la substance active ou le produit fini, mais uniquement sur des produits intermédiaires clés et/ou dans le cadre des contrôles réalisés au cours du procédé, il y a lieu de le justifier.

d) Lorsque des molécules biologiquement actives (telles que des facteurs de croissance, des cytokines) sont présentes en tant que composants du produit à base de cellules, leur impact et leur interaction avec d'autres composants de la substance active doivent être caractérisés.

e) Lorsqu'une structure tridimensionnelle fait partie intégrante de la fonction prévue, l'état de différenciation, l'organisation structurelle et fonctionnelle des cellules et, le cas échéant, de la matrice extracellulaire générée doivent être pris en compte dans la caractérisation de ces produits à base de cellules. Si nécessaire, des études non cliniques doivent compléter la caractérisation physicochimique.

3.3.2.4. Excipients

En ce qui concerne le ou les excipients utilisés dans les médicaments à base de tissus ou de cellules (par exemple, les composants du milieu de transport), les exigences concernant les nouveaux excipients, telles qu'elles figurent dans la partie I de la présente annexe, s'appliquent, à moins que des données n'existent sur les interactions entre les cellules ou tissus et les excipients.

3.3.2.5. Étude de développement

Dans la description du programme de développement, il convient de donner des précisions sur le choix des matières et des procédés. En particulier, l'intégrité de la population de cellules, telle qu'elle figure dans la formulation finale, doit être décrite en détail.

3.3.2.6. Matériels de référence

Une substance de référence, pertinente et spécifique à la substance active et/ou au produit fini, doit être documentée et caractérisée.

3.4. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs**

3.4.1. *Médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs tels qu'ils sont visés à l'article 7 du règlement (CE) nº 1394/2007*

Une description des caractéristiques physiques et de la performance du produit ainsi qu'une description des méthodes de conception du produit doivent être fournies.

L'interaction et la compatibilité entre les gènes, les cellules et/ou les tissus et les composants structurels doivent être décrites.

3.4.2. *Médicaments combinés de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) nº 1394/2007*

En ce qui concerne la partie tissulaire ou cellulaire du médicament combiné de thérapie innovante, les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie cellulaire somatique et aux produits d'ingénierie tissulaire, exposées au point 3.3, s'appliquent et, dans le cas des cellules génétiquement modifiées, les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, exposées au point 3.2, s'appliquent.

Le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif peut faire partie intégrante de la substance active. Lorsque le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif est combiné aux cellules lors de la fabrication, de l'application ou de l'administration des produits finis, il doit être considéré comme faisant partie intégrante du produit fini.

Des données relatives aux dispositifs médicaux ou aux dispositifs médicaux implantables actifs (faisant partie intégrante de la substance active ou du produit fini) qui revêtent une importance pour l'évaluation du médicament combiné de thérapie innovante doivent être fournies. Ces données comprennent:

a) des informations relatives au choix et à la fonction prévue du dispositif médical ou du dispositif médical implantable et la démonstration de la compatibilité du dispositif avec d'autres composants du produit;

b) des éléments attestant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles visées à l'annexe I de la directive 93/42/CEE du Conseil ([16]), ou des éléments attestant la conformité du dispositif implantable actif aux exigences essentielles visées à l'annexe I de la directive 90/385/CEE du Conseil ([17]);

c) le cas échéant, des éléments attestant la conformité du dispositif médical ou du dispositif médical implantable aux exigences ESB/EST visées dans la directive 2003/32/CE de la Commission ([18]);

d) si possible, les résultats de toute évaluation du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif réalisée par un organisme notifié conformément à la directive 93/42/CEE ou la directive 90/385/CEE.

À la demande de l'autorité compétente chargée d'examiner la demande, l'organisme notifié qui a réalisé l'évaluation visée au point d) ci-dessus doit fournir toute donnée concernant les résultats de l'évaluation conformément à la directive 93/42/CEE ou à la directive 90/385/CEE. Au nombre de ces résultats figurent les données et les documents figurant dans la demande concernée d'évaluation de la conformité, le cas échéant, en vue de l'évaluation de l'ensemble du médicament combiné de thérapie innovante.

4. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 4

4.1. **Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante**

Les exigences visées dans la partie I, module 4, de la présente annexe sur les essais pharmacologiques et toxicologiques de produits médicaux ne sont pas toujours appropriées en raison des propriétés structurelles et biologiques spécifiques et variées des médicaments de thérapie innovante. Les exigences techniques des points 4.1, 4.2 et 4.3 ci-dessous montrent comment les exigences de la partie I de la présente annexe s'appliquent aux médicaments de thérapie innovante. Le cas échéant, et en tenant compte des spécificités des médicaments de thérapie innovante, des exigences supplémentaires ont été définies.

La logique justifiant le développement non clinique et les critères appliqués pour choisir les espèces et modèles pertinents (in vitro et in vivo) doivent être exposés et justifiés dans le résumé détaillé non clinique. Le ou les modèles animaux choisis peuvent englober des animaux immunocompromis, knock-out, humanisés ou transgéniques. L'usage de modèles homologues (cellules de souris analysées sur des souris) ou des modèles imitant des maladies doivent être envisagés, notamment dans la perspective d'études d'immunogénicité et d'immunotoxicité.

Outre des données répondant aux exigences de la partie I, des éléments doivent être fournis sur la sécurité, l'adéquation et la biocompatibilité de l'ensemble des composants structurels (tels que les matrices, les supports et les dispositifs) et de toute substance additionnelle (comme les produits cellulaires, les biomolécules, les biomatériaux et les substances chimiques) qui sont présents dans le produit fini. Les propriétés physiques, mécaniques, chimiques et biologiques doivent être prises en compte.

4.2. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique**

Afin de déterminer l'étendue et la nature des études non cliniques nécessaires pour juger du niveau approprié des données de sécurité non clinique, la conception et le type du médicament de thérapie génique doivent être pris en compte.

4.2.1. *Pharmacologie*

a) Des études in vitro et in vivo supportant l'usage thérapeutique envisagé (études pharmacodynamiques prouvant la validité du concept) doivent être fournies en utilisant des modèles et des espèces animales pertinentes, conçus pour faire apparaître que la séquence d'acide nucléique atteint la cible souhaitée (organe ou cellules) et qu'elle remplit la fonction souhaitée (niveau d'expression et activité fonctionnelle). La durée d'expression de la séquence d'acide nucléique et le schéma de doses envisagé dans les études cliniques doivent être indiqués.

b) Sélectivité vis-à-vis d'une cible: lorsque le médicament de thérapie génique est destiné à avoir une fonctionnalité sélective ou limitée à une cible, des études destinées à confirmer la spécificité et la durée de fonctionnalité et d'activité dans les cellules et les tissus cibles doivent être fournies.

([16]) JO L 169 du 12.7.1993, p. 1.
([17]) JO L 189 du 20.7.1990, p. 17.
([18]) JO L 105 du 26.4.2003, p. 18.

4.2.2. *Pharmacocinétique*

a) Les études de biodistribution doivent comporter des recherches sur la persistance, l'élimination et la mobilisation. Des études de biodistribution doivent en outre porter sur le risque de transmission à la lignée germinale.

b) Des études sur la dissémination et le risque de transmission à des tiers doivent être effectuées au même titre que l'évaluation des risques pour l'environnement, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande sur la base du type de produit concerné.

4.2.3. *Toxicologie*

a) La toxicité du médicament (produit fini) de thérapie génique doit être évaluée. En outre, en fonction du type de produit, des essais individuels de la substance active et des excipients doivent être envisagés; l'effet in vivo des produits liés à la séquence d'acide nucléique exprimée et qui ne sont pas destinés à la fonction physiologique doit être évalué.

b) Des études de toxicité par administration unique peuvent être combinées avec des études de sécurité pharmacologique et pharmacocinétique, notamment pour étudier la persistance.

c) Des études de toxicité par administration réitérée doivent être fournies lorsque des dosages multiples sont prévus. Le mode et le schéma d'administration doivent correspondre étroitement au dosage clinique prévu. Dans les cas où un dosage unique peut résulter en une fonctionnalité prolongée de la séquence d'acide nucléique chez des personnes, des études de toxicité répétée doivent être envisagées. La durée des études peut être supérieure à celle des études de toxicité types, selon la persistance du médicament de thérapie génique et les risques potentiels anticipés. Une justification de la durée doit être fournie.

d) La génotoxicité doit être étudiée. Toutefois, des études de génotoxicité type ne seront menées que si elles sont nécessaires pour tester une impureté spécifique ou un composant du vecteur.

e) La carcinogénicité doit être étudiée. Des études de carcinogénicité types sur toute la durée de vie de rongeurs ne sont pas requises. Toutefois, en fonction du type de produit, le potentiel tumorigène doit être évalué dans le cadre de modèles in vivo/in vitro pertinents.

f) Toxicité pour la reproduction et le développement: des études concernant les effets sur la fécondité et la fonction reproductrice générale doivent être fournies. Des études de toxicité embryofœtale et périnatale ainsi que des études de transmission à la ligne germinale doivent être fournies sur la base du type de produit concerné, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande.

g) *Études de toxicité additionnelles*

— Études d'intégration: des études d'intégration doivent être fournies pour tout médicament de thérapie génique, à moins que l'absence de telles études ne soit scientifiquement justifiée, par exemple lorsque les séquences d'acide nucléique n'entrent pas dans le noyau de la cellule. En ce qui concerne les médicaments de thérapie génique qui ne sont pas supposés aptes à l'intégration, des études d'intégration doivent être réalisées si les données de biodistribution font apparaître un risque de transmission à la lignée germinale.

— Immunogénicité et immunotoxicité: les effets immunogéniques et immunotoxiques potentiels doivent être étudiés.

4.3. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire**

4.3.1. *Pharmacologie*

a) Les études pharmacologiques primaires doivent être de nature à démontrer la validité du concept. L'interaction entre les produits à base de cellules et les tissus environnants doit être étudiée.

b) La quantité de produit nécessaire pour obtenir l'effet désiré/la dose efficace et, selon le type de produit, la fréquence d'administration de la dose doivent être déterminées.

c) Des études pharmacologiques secondaires doivent être prises en compte pour évaluer les effets physiologiques potentiels qui ne sont pas liés à l'effet thérapeutique souhaité du médicament de thérapie cellulaire somatique, du produit d'ingénierie tissulaire ou de substances additionnelles, étant donné que des molécules biologiquement actives autres que la ou les protéines présentant un intérêt peuvent être sécrétées ou que la ou les protéines d'intérêt peuvent avoir des sites cibles non souhaités.

4.3.2. *Pharmacocinétique*

a) Les études pharmacocinétiques conventionnelles visant à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion ne sont pas requises. Toutefois, des paramètres tels que la viabilité, la longévité, la distribution, la croissance, la différenciation et la migration doivent être étudiés en fonction du type de produit concerné, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande.

b) En ce qui concerne les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire, produisant systématiquement des biomolécules actives, la distribution, la durée et le niveau d'expression de ces molécules doivent être étudiés.

4.3.3. *Toxicologie*

a) La toxicité du produit fini doit être évaluée. Les essais individuels sur une ou plusieurs substances actives, des excipients, des substances additionnelles et toute impureté liée au processus doivent être pris en considération.

b) La durée des observations peut être supérieure à celle des études de toxicité types et la durée de vie prévue du médicament, de même que son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique, doivent être pris en considération. Une justification de la durée doit être fournie.

c) Des études conventionnelles de carcinogénicité et de génotoxicité ne sont pas requises, sauf en ce qui concerne le potentiel tumorigène du produit.

d) Les effets immunogéniques et immunotoxiques potentiels doivent être étudiés.

e) Dans le cas de produits à base de cellules contenant des cellules animales, les questions de sécurité spécifiques associées, telles que la transmission de pathogènes xénogéniques aux êtres humains, doivent être étudiées.

5. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 5

5.1. **Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante**

5.1.1. Les exigences spécifiques du présent chapitre de la partie IV s'ajoutent à celles du module 5 de la partie I de la présente annexe.

5.1.2. Lorsque l'application clinique de médicaments de thérapie innovante nécessite une thérapie spécifique concomitante et fait intervenir des interventions chirurgicales, la procédure thérapeutique dans son ensemble doit être étudiée et décrite. Des données sur la standardisation et l'optimisation de ces procédures au cours du développement clinique doivent être fournies.

Lorsque des dispositifs médicaux utilisés dans le cadre d'interventions chirurgicales en vue de l'application, l'implantation ou l'administration de médicaments de thérapie innovante ont pu avoir un impact sur l'efficacité ou la sécurité du produit de thérapie innovante, des données sur ces dispositifs doivent être fournies.

Les compétences spécifiques requises pour appliquer, implanter, administrer ou assurer le suivi doivent être définies. Si nécessaire, le plan de formation des professionnels des soins de santé en ce qui concerne les procédures d'utilisation, d'application, d'implantation ou d'administration de ces produits doit être indiqué.

5.1.3. Étant donné que le procédé de fabrication de médicaments de thérapie innovante peut changer au cours du développement clinique, en raison de la nature de ces médicaments, des études supplémentaires destinées à démontrer leur comparabilité peuvent être requises.

5.1.4. Durant la phase de développement clinique, les risques résultant de la présence d'agents infectieux potentiels ou de l'utilisation de matières d'origine animales, ainsi que les mesures prises pour réduire ces risques doivent être pris en compte.

5.1.5. Le choix de la dose et le schéma d'administration doivent être fixés dans le cadre d'études de recherche de dose.

5.1.6. L'efficacité des indications envisagées doit être attestée par les résultats pertinents d'études cliniques utilisant des critères d'évaluation principaux cliniquement pertinents pour l'usage prévu. Dans certaines conditions cliniques, des éléments démontrant l'efficacité à long terme peuvent être requis. La stratégie d'évaluation de l'efficacité à long terme doit être précisée.

5.1.7. Une stratégie de suivi à long terme de la sécurité et de l'efficacité doit être incluse dans le plan de gestion du risque.

5.1.8. En ce qui concerne les médicaments combinés de thérapie innovante, les études sur la sécurité et l'efficacité doivent être conçues et réalisées pour l'ensemble du produit combiné.

5.2. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique**

5.2.1. *Études pharmacocinétiques chez l'homme*

Les études pharmacocinétiques humaines doivent porter sur les aspects suivants:

a) études de dissémination pour déterminer l'élimination des médicaments de thérapie génique;

b) études de biodistribution;

c) études pharmacocinétiques du médicament et des fractions actives d'expression du gène (par exemple, protéines exprimées ou signatures génomiques).

5.2.2. *Études pharmacodynamiques chez l'homme*

Les études pharmacodynamiques humaines doivent porter sur l'expression et la fonction de la séquence d'acide nucléique après administration du médicament de thérapie génique.

5.2.3. *Études de sécurité*

Les études de sécurité doivent porter sur les aspects suivants:

a) l'émergence d'un vecteur compétent pour la réplication;

b) l'émergence de nouvelles souches;

c) le réarrangement de séquences génomiques existantes;

d) la prolifération néoplasique due à la mutagénèse insertionnelle.

5.3. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique**

5.3.1. *Médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies*

En ce qui concerne les médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies, le profil pharmacocinétique (en particulier la distribution, la durée et la quantité d'expression) de ces molécules doit être examiné, si possible.

5.3.2. *Biodistribution, persistance et greffe à long terme des composants du médicament de thérapie cellulaire somatique*

La biodistribution, la persistance et la greffe à long terme de composantes du médicament de thérapie cellulaire somatique doivent être prises en compte durant le développement clinique.

5.3.3. *Études de sécurité*

Les études de sécurité doivent porter sur les aspects suivants:

a) la distribution et la greffe après administration;

b) la greffe ectopique;

c) la transformation oncogénique et le caractère constant par rapport à la lignée cellulaire/tissulaire.

5.4. **Exigences spécifiques concernant les produits de l'ingénierie tissulaire**

5.4.1. *Études pharmacocinétiques*

Lorsque les études pharmacocinétiques conventionnelles ne sont pas pertinentes pour des produits d'ingénierie tissulaire, la biodistribution, la persistance et la dégradation des composants du produit d'ingénierie tissulaire doivent être prises en compte durant le développement clinique.

5.4.2. *Études pharmacodynamiques*

Les études pharmacodynamiques doivent être conçues en fonction des spécificités des produits d'ingénierie tissulaire et adaptées à ces spécificités. Des éléments attestant la validité du concept et la cinétique du produit permettant d'obtenir la régénération, la réparation ou le remplacement souhaités doivent être fournis. Des marqueurs pharmacodynamiques adéquats, se rapportant aux fonctions et à la structure visées, doivent être pris en compte.

5.4.3. *Études de sécurité*

Le point 5.3.3 s'applique.

Annexe III

CONDITIONS DE QUALIFICATION D'UNE PERSONNE QUALIFIÉE

1. La personne qualifiée est en possession d'un diplôme universitaire dans une ou plusieurs des disciplines scientifiques suivantes: pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie.

2. La personne qualifiée doit avoir acquis une expérience pratique à temps plein d'au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation de fabrication, et acquis des connaissances suffisantes en matière de fabrication, d'essais, de chaînes d'approvisionnement, de bonnes pratiques de fabrication et de systèmes de qualité pharmaceutique, ainsi que de processus réglementaires et de contenu des dossiers pour garantir la qualité des médicaments.

3. La personne qualifiée doit être en possession d'un diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant un cycle de formation universitaire, ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'État membre concerné, s'étendant sur une durée minimale de quatre années d'enseignement théorique et pratique dans l'une des disciplines scientifiques suivantes: pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie.

   Toutefois, la durée minimale du cycle de formation universitaire peut être de trois ans et demi lorsque le cycle de formation est suivi d'une période de formation théorique et pratique d'une durée minimale d'un an et comportant un stage d'au moins six mois dans une officine ouverte au public, sanctionnée par un examen de niveau universitaire.

   Lorsque, dans un État membre, coexistent deux cycles de formation universitaire ou reconnus équivalents par cet État dont l'un s'étend sur quatre années et l'autre sur trois années, le diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant le cycle de formation universitaire, ou reconnu équivalent, de trois ans est considéré comme remplissant la condition de durée visée au deuxième alinéa pour autant que les diplômes, certificats ou autres titres sanctionnant les deux cycles de formation soient reconnus équivalents par cet État.

   Le cycle de formation comporte un enseignement théorique et pratique portant au moins sur les matières de base suivantes:

   a) physique expérimentale,

   b) chimie générale et inorganique,

   c) chimie organique,

   d) chimie analytique,

   e) chimie pharmaceutique, y compris l'analyse des médicaments,

   f) biochimie générale et appliquée (médicale),

   g) physiologie,

   h) microbiologie,

   i) pharmacologie,

   j) technologie pharmaceutique,

   k) toxicologie,

   l) pharmacognosie (étude de la composition et des effets des substances actives naturelles d'origine végétale ou animale).

   L'enseignement de ces matières doit être dosé de façon à permettre à l'intéressé d'assumer les obligations spécifiées à l'article 153.

   Dans la mesure où certains diplômes, certificats ou autres titres énumérés au premier alinéa ne respectent pas les critères fixés au présent paragraphe, l'autorité compétente de l'État membre s'assure que l'intéressé fait la preuve de connaissances satisfaisantes dans les matières en cause.

4. La personne qualifiée doit avoir acquis une expérience pratique d'au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ou entités à but non lucratif qui sont autorisées à fabriquer des médicaments, en exerçant des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des substances actives et d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.

5. Toute personne exerçant dans un État membre les activités de la personne visée à l'article 152 depuis la mise en application de la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil ([1]), sans satisfaire aux dispositions de la présente annexe, est qualifiée pour continuer à exercer ces activités au sein de l'Union.

6. Le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre, sanctionnant un cycle de formation universitaire — ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'État membre concerné — dans une discipline scientifique qui l'habilite à exercer les activités de la personne visée à l'article 48, conformément à la législation de cet État membre, peut, lorsqu'il a commencé sa formation avant le 21 mai 1975, être considéré comme qualifié pour assumer dans cet État membre la charge de la personne visée à l'article 152 à condition d'avoir au préalable exercé, avant le 21 mai 1985, pendant au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ou entités à but non lucratif ayant obtenu une autorisation de fabrication, des activités de surveillance de production et/ou des activités d'analyse qualitative et quantitative des substances actives ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments sous l'autorité directe d'une personne visée à l'article 152.

([1]) Deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (JO L 147 du 9.6.1975, p. 13). La directive n'est plus en vigueur.

Annexe IV

ÉTIQUETAGE

L'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire de tout médicament doit porter les mentions suivantes:

a) le nom du médicament, y compris en braille, suivi de son dosage et de sa forme pharmaceutique et, le cas échéant, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes); lorsque le médicament contient jusqu'à trois substances actives, la dénomination commune internationale (DCI)***, à moins qu'elle ne fasse déjà partie du nom du médicament, ou, si elle*** ~~ou, si celle-ci~~ n'existe pas, la dénomination commune; ***[Am. 332]***

b) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unités de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes;

c) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prises;

d) une liste des excipients qui ont une action ou un effet notoire et qui sont prévus dans les indications détaillées publiées au titre de l'article 68;

e) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration. Un espace est prévu pour indiquer la posologie prescrite;

f) une mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée et de la vue des enfants;

g) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament;

***g bis) pour les antimicrobiens, un avertissement indiquant que l'utilisation incorrecte et l'élimination dangereuse du médicament contribuent à la résistance aux antimicrobiens. [Am. 333]***

h) la date de péremption en clair (mois/année);

i) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

j) les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments, ~~le cas échéant,~~ ainsi qu'une référence à tout système de collecte approprié mis en place; ***[Am. 334]***

k) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom du représentant du titulaire désigné par ce dernier;

l) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché du médicament;

m) le numéro du lot de fabrication;

n) pour les médicaments non soumis à prescription, la notice d'utilisation;

o) pour les médicaments autres que les médicaments radiopharmaceutiques visés à l'article 67, paragraphe 1, les dispositifs de sécurité permettant aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public:

(i) de vérifier l'authenticité du médicament, et

(ii) d'identifier les boîtes individuelles de médicaments,

— ainsi qu'un dispositif permettant de vérifier si l'emballage extérieur a fait l'objet d'une effraction.

Annexe V

CONTENU DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Le résumé des caractéristiques du produit comporte, dans cet ordre, les renseignements suivants:

1) nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique;

2) composition qualitative et quantitative en substances actives et en excipient, dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament. Sont employées les dénominations communes ou les dénominations chimiques;

3) forme pharmaceutique;

4) informations cliniques:

   a) indications thérapeutiques;

   b) posologie et mode d'administration pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants;

   c) contre-indications;

   d) mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et, pour les médicaments immunologiques, précautions particulières devant être prises par les personnes qui manipulent le médicament immunologique et qui l'administrent aux patients, et précautions devant éventuellement être prises par le patient;

   e) interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction;

   f) utilisation en cas de grossesse et d'allaitement;

   g) effets sur la capacité de conduite et d'usage de machines;

   h) effets indésirables;

   i) surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes);

5) propriétés pharmacologiques:

   a) propriétés pharmacodynamiques;

   b) propriétés pharmacocinétiques;

   c) données d'innocuité non cliniques;

6) informations pharmaceutiques:

   a) liste des excipients;

   b) incompatibilités majeures;

   c) durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois;

   d) précautions particulières de stockage;

   e) nature et contenu du conditionnement primaire;

   f) précautions particulières d'élimination d'un médicament ~~utilisé~~ ou des déchets dérivés de ce médicament~~, s'il y a lieu~~***, ainsi que tout système de collecte désigné mis en place***. Dans le cas de médicaments antimicrobiens, outre ces précautions, un avertissement indiquant que l'élimination inappropriée du médicament contribue à la résistance aux antimicrobiens; ***[Am. 335]***

7) titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

8) numéros d'autorisation de mise sur le marché;

9) date de la première autorisation de mise sur le marché ou du renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché;

10) date de mise à jour du texte;

11) pour les médicaments radiopharmaceutiques, détails complets sur la dosimétrie interne des rayonnements;

12) pour les médicaments radiopharmaceutiques, instructions supplémentaires détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant, période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues.

Pour les autorisations de mise sur le marché au titre des articles 9 à 12 et les modifications ultérieures, ne doivent pas y figurer les parties du résumé des caractéristiques du produit d'un médicament de référence renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui sont encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament générique ou biosimilaire est mis sur le marché.

Annexe VI

CONTENU DE LA NOTICE

La notice comporte, dans cet ordre, les renseignements suivants:

1) pour l'identification du médicament:

   a) le nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes). La dénomination commune doit y figurer lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et que sa dénomination est un nom de fantaisie;

   b) la catégorie pharmacothérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient;

2) les indications thérapeutiques;

***2 bis) une rubrique «informations essentielles» qui reflète les résultats de la consultation d'organisations de patients, afin de garantir la lisibilité, la clarté et la facilité d'utilisation de la notice; [Am. 336]***

3) une liste des informations nécessaires avant la prise du médicament:

   a) contre-indications;

   b) précautions d'emploi appropriées;

   c) interactions médicamenteuses et autres interactions (par exemple alcool, tabac, aliments), susceptibles d'affecter l'action du médicament;

   d) mises en garde spéciales;

4) les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier:

   a) la posologie;

   b) ~~le mode~~***la méthode*** et, si nécessaire, la voie d'administration ***et, le cas échéant, la description du dispositif de mesure ou d'administration, ainsi que les différentes étapes pertinentes de la préparation et de l'administration du médicament; [Am. 337]***

   c) la fréquence de l'administration, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament peut ou doit être administré;

      — et, le cas échéant, selon la nature du médicament:

   d) la durée du traitement, lorsqu'elle doit être limitée;

   e) l'action à entreprendre en cas de surdosage (par exemple symptômes, conduites d'urgence);

   f) l'attitude à adopter au cas où la prise d'une ou plusieurs doses a été omise;

   g) l'indication, si nécessaire, du risque d'un syndrome de sevrage;

   h) la recommandation spécifique de consulter le médecin ou le pharmacien pour tout éclaircissement concernant l'utilisation du médicament;

5) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre;

6) les références aux éléments suivants:

   a) la date de péremption indiquée sur l'étiquette, avec une mise en garde contre l'utilisation du médicament après cette date;

   b) s'il y a lieu, les précautions particulières de stockage;

   c) si nécessaire, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration;

   d) la composition qualitative complète (en substances actives et excipients) ainsi que la composition quantitative en substances actives, en utilisant les dénominations communes, pour chaque présentation du médicament;

e) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume, ou en unités de prises, pour chaque présentation du médicament;

f) des informations sur les endroits où la notice est disponible dans des formats accessibles aux personnes handicapées;

g) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom de ses représentants désignés dans les États membres;

h) le nom et l'adresse du fabricant;

7) la date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.

8) pour les antimicrobiens, un avertissement indiquant que l'utilisation et l'élimination incorrectes du médicament contribuent à la résistance aux antimicrobiens.

La liste prévue au point 3) doit:

a) tenir compte de la situation particulière de certaines catégories d'utilisateurs (enfants, femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques et personnes handicapées);

b) mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité de conduire un véhicule ou de manipuler des machines;

c) comporter la liste des excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation sûre et efficace du médicament et qui figurent dans les indications détaillées visées à l'article 77.

***La notice peut également contenir des informations sur l'importance de l'observance thérapeutique et de l'aide à l'observance disponible dans l'État membre. [Am. 338]***

Annexe VII

DOMAINES DEVANT RELEVER DE CADRES ADAPTÉS, VISÉS À L'ARTICLE 28

Les médicaments contenant des phages, dans les cas où le médicament a une composition variable en fonction du contexte clinique spécifique.

Annexe VIII

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

| Directive 2001/83/CE | Règlement (CE) nº 1901/2006 | La présente directive |
|---|---|---|
| Article 2, paragraphe 1 | | Article 1er, paragraphes 1 et 2 |
| Article 2, paragraphe 2 | | Article 1er, paragraphe 4 |
| Article 2, paragraphe 3 | | Article 1er, paragraphe 3, et article 142, paragraphe 1, deuxième phrase |
| Article 3, paragraphes 1, 2 et 3 | | Article 1er, paragraphe 5, points a), b) et c) |
| Article 3, paragraphe 7 | | Article 2, paragraphes 1 et 2 |
| Article 4, paragraphe 4 | | Article 1er, paragraphe 10, point a) |
| Article 110 | | Article 1er, paragraphe 7 |
| Article 4, paragraphe 3 | | Article 1er, paragraphe 9 |
| Article 4, paragraphe 5 | | Article 1er, paragraphe 8 |
| Article 5, paragraphe 1 | | Article 3, paragraphe 1 |
| Article 5, paragraphe 2 | | Article 3, paragraphe 2 |
| Article 5, paragraphe 3 | | Article 3, paragraphe 3 |
| Article 5, paragraphe 4 | | Article 3, paragraphe 4 |
| Article 6, paragraphe 1 | | Article 5 |
| Article 6, paragraphe 2 | | Article 16, paragraphe 1 |
| Article 7 | | Article 16, paragraphe 2 |
| Article 6, paragraphe 1 | | Article 5, paragraphe 1 |
| Article 8, paragraphe 3 | | Article 6, paragraphe 2 et annexe I |
| Article 8, paragraphe 3, deuxième et troisième alinéas | | Article 6, paragraphes 3 et 4 |
| | Articles 7 et 8 | Article 6, paragraphe 5 |
| | Article 9 | Article 6, paragraphe 6 |
| Article 12 | | Article 7 |
| Article 10, paragraphe 1, premier alinéa | | Article 9, paragraphe 1 |
| Article 10, paragraphe 2, point b), troisième phrase | | Article 9, paragraphe 3, deuxième alinéa |
| Article 10, paragraphe 1, troisième alinéa | | Article 9, paragraphe 3 |
| Article 10, paragraphe 2, point b), deuxième phrase | | Article 9, paragraphe 4 |
| Article 10, paragraphe 3 | | Article 10 |
| Article 10, paragraphe 4 | | Article 11 |
| Article 10 *bis* | | Article 13 |
| Article 10 *quater* | | Article 14 |
| Article 17, paragraphe 1, premier alinéa | | Article 30 |
| Article 17, paragraphe 1, deuxième alinéa | | Article 33, paragraphes 1 et 2, et article 35 |
| Article 17, paragraphe 2 | | Article 33, paragraphe 3 |
| Article 18 | | Article 33, paragraphe 4 |

| Directive 2001/83/CE | Règlement (CE) nº 1901/2006 | La présente directive |
|---|---|---|
| Article 19, paragraphe 1 | | Article 29, paragraphe 1, points a), b) et c) |
| | Article 23, paragraphe 1 | Article 48, paragraphes 1 et 2 |
| | Article 23, paragraphe 2, premier alinéa, partie introductive et points a) et b) | Article 48, paragraphe 3 |
| | Article 23, paragraphe 2, deuxième alinéa | Article 48, paragraphe 4 |
| | Article 23, paragraphe 3, deuxième alinéa | Article 48, paragraphe 5 |
| | Article 24 | Article 48, paragraphe 6 |
| | Article 28, paragraphe 1, deuxième alinéa | Article 49, paragraphe 1 |
| | Article 28, paragraphe 2 | Article 49, paragraphe 2 |
| | Article 28, paragraphe 3, première phrase | Article 49, paragraphe 3 |
| | Article 29, troisième alinéa | Article 49, paragraphe 4 |
| Article 20, premier alinéa | | Article 8 |
| Article 21 | | Article 43 |
| Article 21 *bis*, premier alinéa | | Article 44, paragraphe 1, points a) à f) |
| Article 21 *bis*, deuxième alinéa | | Article 44, paragraphe 2 |
| Article 22 | | Article 45, paragraphes 1 et 2 |
| Article 26, paragraphe 1 | | Article 47, paragraphe 1, points a), b) et c) |
| Article 26, paragraphes 2 et 3 | | Article 47, paragraphes 2 et 3 |
| Article 6, paragraphe 1 *bis* | | Article 56, paragraphe 1 |
| Article 23 *bis*, premier alinéa | | Article 56, paragraphe 2 |
| Article 8, paragraphe 2 | | Article 56, paragraphe 6 |
| Article 23 *bis*, troisième alinéa | | Article 56, paragraphe 9 |
| Article 25 | | Article 61 |
| Article 70 | | Article 50 |
| Article 71, paragraphe 1 | | Article 51, paragraphe 1, points a) à d) |
| Article 71, paragraphe 2 | | Article 51, paragraphe 3 |
| Article 71, paragraphe 3 | | Article 51, paragraphe 4 |
| Article 71, paragraphes 4 et 5 | | Article 51, paragraphes 5 et 6 |
| Article 72 | | Article 52 |
| Article 73 | | Article 53 |
| Article 74 | | Article 54 |
| Article 74 *bis* | | Article 55 |
| Article 11, premier alinéa, partie introductive | | Article 62, paragraphe 1 |
| Article 11, deuxième alinéa | | Article 62, paragraphe 2 |
| Article 11, quatrième alinéa: | | Article 62, paragraphe 3 |
| Article 58 | | Article 63, paragraphe 1 |
| Article 63, paragraphe 2, premier alinéa, première phrase | | Article 63, paragraphe 2 |

| Directive 2001/83/CE | Règlement (CE) nº 1901/2006 | La présente directive |
|---|---|---|
| Article 58 | | Article 63, paragraphe 4 |
| Article 59, paragraphe 1, premier alinéa, partie introductive | | Article 64, paragraphe 1 |
| Article 59, paragraphe 1, troisième alinéa | | Article 64, paragraphe 2 |
| Article 59, paragraphe 3 | | Article 64, paragraphe 3 |
| Article 54, partie introductive | | Article 65, paragraphe 1 |
| Article 54 *bis* | | Article 67 |
| Article 66 | | art. 68, par. 1, 2 et 3 |
| Article 67 | | Article 68, paragraphe 4 |
| Article 56 | | Article 70 |
| Article 56 *bis* | | Article 71 |
| Article 57 | | Article 72 |
| Article 62 | | Article 73 |
| Article 63, paragraphe 1, premier et deuxième alinéas | | Article 74, paragraphes 1 et 2 |
| Article 63, paragraphe 2, premier alinéa, deuxième phrase | | Article 74, paragraphe 3 |
| Article 63, paragraphe 3, deuxième phrase | | Article 74, paragraphe 4 |
| Article 63, paragraphe 3, première phrase | | Article 75, partie introductive et points a) et b) |
| Article 61 | | Article 76 |
| Article 60 | | Article 78 |
| Article 64 | | Article 79 |
| Article 65 | | Article 77 |
| Article 10, paragraphe 5 | | Article 81, paragraphe 2, point d) |
| Article 10, paragraphe 6 | | Article 85 |
| Article 27 | | Article 37 |
| Article 28, paragraphe 1 | | Article 34, paragraphes 1 et 2, et article 36, paragraphes 1 et 2 |
| Article 28, paragraphe 2 | | Article 36, paragraphes 5 et 6 |
| Article 28, paragraphe 3 | | Article 34, paragraphe 5 |
| Article 28, paragraphes 4 et 5 | | Article 34, paragraphes 6 et 7, et article 36, paragraphes 6 et 8 |
| Article 29, paragraphes 1, 2 et 3 | | Article 38, paragraphes 1, 2 et 3 |
| Article 29, paragraphe 4, première phrase | | Article 38, paragraphe 4 |
| Article 29, paragraphe 6 | | Article 38, paragraphe 5 |
| Article 30, paragraphe 1 | | Article 39 |
| Article 30, paragraphe 2 | | Article 40 |
| Article 32, paragraphes 1, 2 et 3 | | Article 41, paragraphes 1, 2 et 3 |
| Article 32, paragraphe 4, premier alinéa, partie introductive et points a) à d) | | Article 41, paragraphe 4, premier alinéa, partie introductive et points a) à d) |

| Directive 2001/83/CE | Règlement (CE) nº 1901/2006 | La présente directive |
|---|---|---|
| Article 32, paragraphe 4, deuxième et troisième alinéas | | Article 41, paragraphe 4, deuxième et troisième alinéas |
| Article 32, paragraphe 5 | | Article 41, paragraphe 5 |
| Article 33 | | Article 42 |
| Article 81, troisième alinéa | | Article 56, paragraphe 3, deuxième alinéa |
| | Article 33 | Article 59 |
| | Article 35 | Article 60 |
| Article 34 | | Article 42 |
| | Article 36, paragraphe 1 | Article 86, paragraphe 1 |
| | Article 36, paragraphe 2 | Article 86, paragraphe 2 |
| | Article 36, paragraphe 3 | Article 86, paragraphe 3 |
| | Article 36, paragraphe 5 | Article 86, paragraphe 4 |
| Article 22 *bis*, premier alinéa, partie introductive et points a) et b) | | Article 87, paragraphe 1, premier alinéa, partie introductive et points a) et b) |
| Article 22 *bis*, deuxième alinéa | | Article 87, paragraphe 1, deuxième alinéa |
| Article 22 *bis*, paragraphes 2 et 3 | | Article 87, paragraphes 2 et 3 |
| Article 22 *ter* | | Article 88 |
| Article 22 *quater* | | Article 89 |
| Article 23, paragraphes 1, 2 et 3 | | Article 90, paragraphes 1, 2 et 3 |
| Article 23, paragraphe 4, premier alinéa | | Article 90, paragraphe 4, première phrase |
| Article 23, paragraphe 4, deuxième alinéa | | Article 90, paragraphe 5 |
| Article 23 *ter*, paragraphe 1 | | Article 92, paragraphe 2 |
| Article 23 *ter*, paragraphe 2 | | Article 92, paragraphe 3, première et deuxième phrases |
| Article 23 *ter*, paragraphe 2 *bis* | | Article 92, paragraphe 4, partie introductive et points a) et b) |
| Article 35 | | Article 93 |
| | Article 45, paragraphe 1 | Article 94, paragraphe 1 |
| | Article 46, paragraphe 3 | Article 94, paragraphe 3 |
| | Article 46, paragraphe 4 | Article 94, paragraphe 4 |
| | Article 46, paragraphe 5 | Article 94, paragraphe 5 |
| Article 31, paragraphe 1, premier alinéa | | Article 95, paragraphe 1, premier alinéa, première phrase |
| | | Article 95, paragraphe 1, premier alinéa, deuxième phrase |
| Article 31, paragraphe 1, deuxième à cinquième alinéas | | Article 95, paragraphe 1, deuxième à cinquième alinéas |
| Article 31, paragraphes 2, 3 et 4 | | Article 95, paragraphes 2, 3 et 4 |
| Article 101 | | Article 96 |
| Article 102, premier alinéa, points a) à e) | | Article 97, paragraphe 1 |

| Directive 2001/83/CE | Règlement (CE) nº 1901/2006 | La présente directive |
|---|---|---|
| Article 102, deuxième alinéa | | Article 97, paragraphe 2 |
| Article 103 | | Article 98 |
| Article 104, paragraphes 1 et 2 | | Article 99, paragraphes 1, 2 et 3 |
| Article 104, paragraphe 3, premier alinéa | | Article 99, paragraphe 4 |
| Article 104, paragraphe 3, deuxième alinéa | | Article 99, paragraphe 5 |
| Article 104, paragraphe 4 | | Article 99, paragraphe 6 |
| Article 104 *bis* | | Article 100 |
| Article 105 | | Article 101 |
| Article 106 | | Article 102, paragraphe 1, partie introductive et points a) à c) et e) |
| Art. 107 *terdecies* | | Article 103 |
| Article 106 *bis* | | Article 104 |
| Article 107 | | Article 105, paragraphes 1 à 5 |
| Article 107 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa, première phrase | | Article 106, paragraphe 1, premier alinéa, première phrase |
| Article 107 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa, deuxième phrase | | Article 106, paragraphe 1, premier alinéa, troisième phrase |
| Article 107 *bis*, paragraphe 1, deuxième alinéa | | Article 106, paragraphe 1, deuxième alinéa |
| Article 107 *bis*, paragraphes 2 à 6 | | Article 106, paragraphes 2 à 6 |
| Article 107 *ter*, paragraphe 1, premier alinéa | | Article 107, paragraphe 1, premier alinéa |
| Article 107 *ter*, paragraphe 1, deuxième et troisième alinéas | | Article 107, paragraphe 2 |
| Article 107 *ter*, paragraphes 2 et 3 | | Article 107, paragraphes 3 et 4 |
| Article 107 *quater* | | Article 108 |
| Article 107 *quinquies* | | Article 109 |
| Article 107 *sexies* | | Article 110 |
| Article 107 *septies* | | Article 111 |
| Article 107 *octies* | | Article 112 |
| Article 107 *nonies* | | Article 113 |
| Article 107 *decies* | | Article 114 |
| Article 107 *undecies* | | Article 115 |
| Article 107 *duodecies* | | Article 116 |
| Article 107 *quaterdecies* | | Article 117 |
| Article 107 *quindecies* | | Article 118 |
| Article 107 *sexdecies* | | Article 119 |
| Article 107 *septdecies* | | Article 120 |
| Article 107 *octodecies* | | Article 121 |
| Article 108 | | Article 122 |
| Article 108 *bis* | | Article 123 |
| Article 108 *ter* | | Article 124 |

| Directive 2001/83/CE | Règlement (CE) nº 1901/2006 | La présente directive |
|---|---|---|
| Article 13 | | Article 125 |
| Article 14 | | Article 126 |
| Article 15 | | Article 127 |
| Article 39 | | Article 128 |
| Article 68 | | Article 129 |
| Article 69 | | Article 130 |
| Article 100 | | Article 131 |
| Article 124 | | Article 132 |
| Article 16, paragraphes 1 et 2 | | Article 133 |
| Article 16, paragraphe 3, et articles 53, 85 et 119 | | Article 133, paragraphe 3 |
| Article 16 *bis* | | Article 134 |
| Article 16 *ter* | | Article 135 |
| Article 16 *quater* | | Article 136 |
| Article 16 *quinquies* | | Article 137 |
| Article 16 *sexies* | | Article 138 |
| Article 16 *septies* | | Article 139 |
| Article 16 *octies* | | Article 140 |
| Article 16 *nonies*, paragraphe 1 | | Article 141, paragraphe 1 |
| Article 16 *nonies*, paragraphe 2 | | Article 141, paragraphe 2, premier et deuxième alinéas |
| Article 16 *nonies*, paragraphe 2, cinquième alinéa | | Article 141, paragraphe 2, troisième alinéa |
| Article 16 *nonies*, paragraphes 3 et 4 | | Article 141, paragraphes 3 et 4 |
| Article 40, paragraphe 1 | | Article 142, paragraphe 1 |
| Article 40, paragraphe 2, premier alinéa | | Article 142, paragraphe 2 |
| Article 40, paragraphe 2, deuxième alinéa | | Article 142, paragraphe 3, partie introductive et point a) |
| Article 40, paragraphe 3 | | Article 142, paragraphe 4 |
| Article 40, paragraphe 4 | | Article 142, paragraphe 5 |
| Article 41, premier alinéa | | Article 143, paragraphe 1, partie introductive et points a), b) et c) |
| Article 41, deuxième alinéa | | Article 143, paragraphe 2 |
| Article 42 | | Article 144, paragraphe 1, premier alinéa, et paragraphes 2 et 3 |
| Article 43 | | Article 144, paragraphe 1, deuxième alinéa |
| Article 44 | | Article 145 |
| Article 45 | | Article 146 |
| Article 46 | | Article 147, paragraphes 1 et 2 |
| Article 47 *bis* | | Article 149 |
| Article 52 *ter*, paragraphe 1 | | Article 150, paragraphe 1 |
| Article 118 *ter* | | Article 150, paragraphe 2 |

| Directive 2001/83/CE | Règlement (CE) nº 1901/2006 | La présente directive |
|---|---|---|
| Article 52 *ter*, paragraphe 2 | | Article 150, paragraphe 3 |
| Article 48, paragraphes 1 et 2 | | Article 151, paragraphes 1 et 2 |
| Article 49, paragraphe 1 | | Article 152, paragraphe 1 |
| Article 51 | | Article 153, paragraphes 1, 2 et 3 |
| Article 52 | | Article 154 |
| Article 52 *bis* | | Article 157 |
| Article 47, premier à quatrième alinéas | | Article 160 |
| Article 47, cinquième alinéa | | Article 161 |
| Article 127 | | Article 155 |
| Article 46 *bis* | | Article 156 |
| Article 52 *bis* | | Article 157 |
| Article 46 *ter*, paragraphes 1, 2 et 3 | | Article 158, paragraphes 1, 2 et 3 |
| Article 46 *ter*, paragraphe 4 | | Article 158, paragraphe 4 |
| Article 111 *ter* | | Article 159 |
| Article 76 | | Article 162 |
| Article 77 | | Article 163 |
| Article 78 | | Article 165, paragraphe 1, deuxième phrase |
| Article 79 | | Article 164 |
| Article 80 | | Article 166, paragraphes 1 à 4 |
| Article 81 | | Article 167 |
| Article 82 | | Article 168 |
| Article 83 | | Article 169 |
| Article 85 *bis* | | Article 170 |
| Article 85 *ter*, paragraphe 1 | | Article 171, paragraphe 1 |
| Article 85 *ter*, paragraphe 2, premier et troisième alinéas | | Article 171, paragraphe 2 |
| Article 85 *ter*, paragraphes 3 et 4 | | Article 171, paragraphes 3 et 4 |
| Article 85 *quater*, paragraphes 1 et 2 | | Article 172, paragraphes 1 et 2 |
| Article 85 *quater*, paragraphe 6 | | Article 172, paragraphe 3 |
| Article 85 *quater*, paragraphe 3 | | Article 173, paragraphes 1 et 2 |
| Article 85 *quater*, paragraphe 4 | | Article 174, paragraphe 1 |
| Article 85 *quater*, paragraphe 5 | | Article 174, paragraphe 2 |
| Article 85 *quinquies* | | Article 174, paragraphe 3 |
| Article 86 | | Article 175 |
| Article 87 | | Article 176, paragraphes 1, 2 et 3 |
| Article 88 | | Article 177 |
| Article 89 | | Article 178 |
| Article 90 | | Article 179 |
| Article 91 | | Article 180 |

| Directive 2001/83/CE | Règlement (CE) nº 1901/2006 | La présente directive |
|---|---|---|
| Article 92 | | Article 181 |
| Article 93 | | Article 182 |
| Article 94 | | Article 183 |
| Article 95 | | Article 184 |
| Article 96, paragraphe 1 | | Article 185, paragraphe 1 |
| Article 96, paragraphe 2 | | Article 185, paragraphe 3 |
| Article 97 | | Article 186 |
| Article 98 | | Article 187 |
| Article 111, paragraphe 1 | | Article 188, paragraphes 1, 2 et 6 |
| Article 111, paragraphe 1 *bis* | | Article 188, paragraphe 3, point a) |
| Article 111, paragraphe 1 *ter*, premier alinéa | | Article 188, paragraphe 3, point b) |
| Article 111, paragraphe 1 *ter*, deuxième alinéa, points a) et b) | | Article 188, paragraphe 5, points b), d) et f) |
| Article 111, paragraphe 1 *quater* | | Article 188, paragraphe 6 |
| Article 111, paragraphe 1 *quinquies* | | Article 188, paragraphe 5, point g) |
| Article 111, paragraphe 1 *octies* | | Article 188, paragraphe 7 |
| Article 111, paragraphe 1 *nonies* | | Article 188, paragraphe 8 |
| Article 111, paragraphe 3, premier alinéa | | Article 188, paragraphe 9 |
| Article 111, paragraphe 3, deuxième alinéa | | Article 188, paragraphe 10 |
| Article 111, paragraphe 3, troisième alinéa | | Article 188, paragraphe 11 |
| Article 111, paragraphe 4 | | Article 188, paragraphe 12 |
| Article 111, paragraphe 5, premier alinéa | | Article 188, paragraphe 13 |
| Article 111, paragraphe 6 | | Article 188, paragraphe 15 |
| Article 111, paragraphe 7 | | Article 188, paragraphe 16 |
| Article 111, paragraphe 8 | | Article 188, paragraphe 17 |
| Article 111 *bis*, premier alinéa | | Article 190, paragraphe 1 |
| Article 111 *bis*, deuxième alinéa | | Article 190, paragraphe 2 |
| Article 112 | | Article 191 |
| Article 113 | | Article 192 |
| Article 114 | | Article 193 |
| Article 115 | | Article 194 |
| Article 116, premier alinéa | | Article 195, paragraphe 1 |
| Article 116, deuxième et troisième alinéas | | Article 195, paragraphes 3 et 4 |
| Article 118, paragraphe 1 | | Article 195, paragraphe 5 |
| Article 117, paragraphe 1 | | Article 196, paragraphe 1, partie introductive et points a) à e) |
| Article 117, paragraphes 2 et 3 | | Article 196, paragraphes 2 et 3 |
| Article 117 *bis*, paragraphes 1 à 3 | | Article 197 |
| Article 118, paragraphe 2 | | Article 198 |

| Directive 2001/83/CE | Règlement (CE) nº 1901/2006 | La présente directive |
|---|---|---|
| Article 126 | | Article 199 |
| Article 118 *bis* | | Article 206 |
| Article 118, point c) | | Article 201, paragraphe 2 |
| Article 122 | | Article 202 |
| Article 123 | | Article 203 |
| Article 125 | | Article 204 |
| Article 126 *bis*, paragraphes 1 à 4 | | Article 205 |
| Article 126 *ter* | | Article 208 |
| Article 127 *ter* | | Article 207 |
| Article 5 *bis* | | Article 209, paragraphe 1 |
| Article 8, paragraphe 2 *bis* et paragraphe 2 *ter*, premier alinéa | | Article 209, paragraphe 2, premier alinéa |
| Article 8, paragraphe 2 *ter*, deuxième alinéa | | Article 209, paragraphe 2, deuxième alinéa |
| Article 18 *bis*, paragraphes 1 et 2 | | Article 209, paragraphes 3 et 4 |
| Article 20, deuxième alinéa | | Article 209, paragraphe 5 |
| Article 40, paragraphe 1 *bis*, premier alinéa | | Article 209, paragraphe 6 |
| Article 40, paragraphe 3 *bis* | | Article 209, paragraphe 7 |
| Article 48, paragraphe 3 | | Article 209, paragraphe 8 |
| Article 104, paragraphe 3, troisième alinéa | | Article 209, paragraphe 9 |
| Article 127 *quinquies*, paragraphe 1 | | Article 209, paragraphe 10 |
| Article 111 *quater* | | Article 210 |
| Article 8, paragraphe 2 *ter* | | Article 211, paragraphe 1 |
| Article 20, deuxième alinéa | | Article 211, paragraphe 2 |
| Article 40, paragraphe 1 *bis* | | Article 211, paragraphe 3 |
| Article 40, paragraphe 3 *bis* | | Article 211, paragraphe 4 |
| Article 126 *quater* | | Article 211, paragraphe 5 |
| Article 127 *quinquies* | | Article 211, paragraphe 9 |
| Article 127 *quater* | | Article 212 |
| Article 120 | | Article 213 |
| Article 121, paragraphe 1 | | Article 214, paragraphe 1 |
| Article 121, paragraphe 2, premier alinéa | | Article 214, paragraphe 2 |
| Article 121, paragraphe 3, premier alinéa | | Article 214, paragraphe 3 |
| Article 121, paragraphe 4 | | Article 214, paragraphe 4 |
| Article 121 *bis* | | Article 215 |
| Article 8, paragraphe 3, points a) à c) | | Annexe I, points 1), 2) et 3) |
| Article 8, paragraphe 3, points d) à i) | | Annexe I, points 6) à 12) |
| Article 8, paragraphe 3, points i *bis*) à m) | | Annexe I, points 14) à 20) |
| Article 9 | | Annexe I, point 22) |
| Annexe I | | Annexe II |
| Article 49, paragraphe 2 | | Annexe IV, point 1 |

| Directive 2001/83/CE | Règlement (CE) nº 1901/2006 | La présente directive |
|---|---|---|
| Article 49, paragraphe 2 | | Annexe IV, point 4 |
| Article 49, paragraphe 3, premier alinéa | | Annexe IV, point 5 |
| Article 50, paragraphe 1 | | Annexe IV, point 6 |
| Article 50, paragraphe 2, premier alinéa | | Annexe IV, point 7 |
| Article 54 | | Article 65; annexe V |
| Article 11 | | Annexe VI |
| Article 59 | | Annexe VII, points 1) à 7) |