Conseil de
l'Union européenne

Bruxelles, le 28 septembre 2026
(OR. en)

7106/2/26
REV 2

Dossier interinstitutionnel:
2023/0132(COD)

SAN 133
PHARM 32
MI 220
COMPET 290
ENV 204
PI 31
UK 58
CODEC 401
PARLNAT

ACTES LÉGISLATIFS ET AUTRES INSTRUMENTS

Objet:	Position du Conseil en première lecture en vue de l'adoption d'une DIRECTIVE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL instituant le code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain et abrogeant les directives 2001/83/CE et 2009/35/CE - Adoptée par le Conseil le 28 septembre 2026

DIRECTIVE (UE) 2026/...
DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du...

instituant le code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain et abrogeant les directives 2001/83/CE et 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[1],

après consultation du Comité des régions,

statuant conformément à la procédure législative ordinaire[2],

---

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

2 Position du Parlement européen du 10 avril 2024 (JO C, C/2025/1328, 13.3.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2025/1328/oj) et position du Conseil en première lecture du 28 septembre 2026 (non encore publiée au Journal officiel). Position du Parlement européen du … (non encore publiée au Journal officiel).

considérant ce qui suit:

(1) La législation pharmaceutique générale de l'Union établie, entre autres, dans la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil[3], a été instituée en 1965 avec le double objectif de préserver la santé publique et d'harmoniser le marché intérieur des médicaments. Elle 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 que pour les médicaments dont le rapport bénéfice/risque est favorable, après évaluation de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité.

(2) La révision complète la plus récente de la législation pharmaceutique générale de l'Union 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 quelque vingt années qui se sont écoulées depuis la dernière révision complète, le secteur pharmaceutique a évolué et s'est davantage mondialisé, au niveau tant 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 pour les populations de patients concernées. En outre, certains patients pourraient ne pas bénéficier de l'innovation parce que les médicaments pourraient être inabordables ou pourraient ne pas être 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 juridique à l'épreuve.

---

[3] 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj).

(3) La présente directive contribue à la mise en œuvre de l'approche "Une seule santé", en soulignant l'interconnexion bien établie entre la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes, et la nécessité d'inclure ces trois dimensions dans la lutte contre les menaces qui pèsent sur 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 des eaux et des écosystèmes et entraîne une augmentation rapide de la résistance aux antimicrobiens, ce qui fait peser des risques sur la santé publique au niveau mondial.

(4) La présente directive s'inscrit dans le cadre de la mise en œuvre de la "Stratégie pharmaceutique pour l'Europe" adoptée par la Commission dans sa communication du 25 novembre 2020. Elle 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 l’accessibilité financière 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 garantit que les médicaments restent à un prix abordable pour les systèmes de santé et les patients tout en récompensant l'innovation.

(5) En complément de la présente directive, l'Union prend d'autres mesures, telles que la stratégie pour les sciences du vivant exposée dans la communication de la Commission du 2 juillet 2025, afin de renforcer l'écosystème pharmaceutique européen pour accélérer la recherche et le développement de nouveaux médicaments et soutenir l'innovation.

(6) Une série de programmes de l'Union sont 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 doit également accorder la priorité, dans son programme de recherche, à la participation à une collaboration entre pays de manière à permettre à la recherche transnationale de répondre aux besoins de santé publique.

(7) Toute règle en matière d'autorisation, de fabrication, de surveillance, de distribution et d'utilisation des médicaments a 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.

(8) La présente directive est conforme aux objectifs de l'Union concernant la promotion de la recherche, de l'innovation, de la numérisation, du commerce, du développement international et de la compétitivité industrielle.

(9) Le cadre juridique relatif aux médicaments à usage humain devrait aussi 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.

(10) En tant que parties à la convention des Nations unies relative aux droits des personnes handicapées du 12 décembre 2006, l'Union et ses États membres 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 de cette convention, et du droit de jouir du meilleur état de santé possible sans discrimination fondée sur le handicap, énoncé à l'article 25 de cette convention.

(11) La présente directive maintient le niveau d'harmonisation qui a déjà été atteint dans la législation pharmaceutique de l'Union. 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 le cadre de l'application de la législation pharmaceutique de l'Union et de l'évaluation de son fonctionnement, le cadre juridique nécessite d'être adapté aux progrès scientifiques et technologiques, aux conditions actuelles du marché et à la réalité économique au sein de l'Union. Les évolutions scientifiques et technologiques incitent à l'innovation et au développement de médicaments, y compris dans des domaines thérapeutiques où il subsiste des besoins médicaux non satisfaits. Afin de tirer parti de ces évolutions, il convient d'adapter la législation pharmaceutique de l'Union pour qu'elle tienne compte des évolutions scientifiques, tels que la génomique, s'adapte aux médicaments de pointe, tels que les médicaments personnalisés, aux nouveaux traitements 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.

(12) La révision de la directive 2001/83/CE porte sur les dispositions qui sont pertinentes pour réaliser ses objectifs spécifiques. Par conséquent, elle concerne toutes les dispositions, sauf celles relatives aux médicaments falsifiés, aux médicaments homéopathiques et aux médicaments traditionnels à base de plantes. Néanmoins, dans un souci de clarté, il est nécessaire d'abroger la directive 2001/83/CE et de la remplacer par une nouvelle directive. Les dispositions existantes de la directive 2001/83/CE relatives aux médicaments falsifiés, aux médicaments homéopathiques et aux médicaments traditionnels à base de plantes sont dès lors 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 européenne des médicaments (ci-après dénommée "Agence"), le comité des médicaments à base de plantes est remplacé par un groupe de travail. En outre, les exigences en matière d'étiquetage des médicaments homéopathiques ont été mises à jour afin d'inclure des informations supplémentaires sur l'interaction entre les médicaments homéopathiques et d'autres médicaments.

(13) Sans que les règles énoncées dans la présente directive n'en soient affectées, les États membres restent seuls responsables de leur propre sécurité nationale. Il est de leur responsabilité de défendre leurs fonctions étatiques essentielles, et notamment d'assurer leur intégrité territoriale et de sauvegarder la sécurité nationale. En particulier, en vertu de l'article 346 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, aucun État membre n'est tenu de fournir des renseignements dont il estimerait la divulgation contraire aux intérêts essentiels de sa sécurité. C'est pourquoi les États membres devraient pouvoir déroger à certaines des exigences en matière d'information liées à la mise sur le marché de médicaments lorsque ces médicaments sont fournis à des fins militaires ou de défense et dans la mesure où l'application de ces exigences implique un risque pour la sécurité nationale ou la défense.

(14) Il convient de soumettre les médicaments destinés au traitement des maladies rares et les médicaments destinés aux enfants 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 et des exigences en matière de qualité et de pharmacovigilance. Des exigences spécifiques s'appliquent toutefois aussi à ces médicaments compte tenu de leurs caractéristiques uniques. Ces exigences, qui sont actuellement fixées dans des actes juridiques distincts, devraient être intégrées dans le cadre juridique pharmaceutique général de l'Union afin d'assurer la clarté et la cohérence de toutes les mesures applicables à ces médicaments. En outre, étant donné que certains médicaments autorisés pour le traitement des enfants sont autorisés par les États membres, des dispositions particulières devraient être intégrées dans la présente directive. Il importe de résoudre les problèmes rencontrés qui concernent les médicaments destinés aux enfants, tels que l'impossibilité de réaliser les études cliniques pédiatriques ou d'obtenir les données nécessaires pour l'autorisation de mise sur le marché en temps utile, ce qui entraîne des retards importants dans l'approbation des médicaments destinés aux enfants par rapport aux approbations des médicaments destinés aux adultes.

(15) Le système d'une directive et d'un règlement pour la législation pharmaceutique générale de l'Union devrait être maintenu afin d'éviter la fragmentation de la législation nationale relative aux médicaments à usage humain, étant donné que la législation nationale repose sur un système d'autorisations de mise sur le marché octroyées par les autorités compétentes des États membres (ci-après dénommées «autorisations nationales de mise sur le marché») et d'autorisations de mise sur le marché octroyées par l'Union (ci-après dénommées «autorisations centralisées de mise sur le marché»). Les autorisations nationales de mise sur le marché sont octroyées et gérées sur la base du droit national mettant en œuvre la législation pharmaceutique de l'Union. L'évaluation de la législation pharmaceutique générale de l'Union n'a pas révélé que le choix de l'instrument juridique avait occasionné des problèmes particuliers ou créé une désharmonisation. En outre, un avis de la plateforme REFIT, émis dans le cadre de l'examen annuel de la charge de 2019, a montré que les États membres n'étaient pas favorables à ce que la directive 2001/83/CE soit transformée en règlement.

(16) La présente directive devrait fonctionner en synergie avec le règlement (UE) 2026/… du Parlement européen et du Conseil[4+] afin de favoriser l'innovation et de promouvoir la compétitivité de l'industrie pharmaceutique de l'Union, en particulier des micro-, petites et moyennes entreprises. À cet égard, un système équilibré d'incitations est proposé, qui récompense l'innovation en particulier dans des domaines où il subsiste des besoins médicaux non satisfaits et l'innovation qui résulte des évolutions dans l'Union. En outre, les entreprises sont incitées à demander rapidement des autorisations de mise sur le marché au sein de l'Union afin que l'Union et ses patients bénéficient plus rapidement de l'innovation. Afin de rendre le système réglementaire plus efficace et plus propice à l'innovation, la présente directive vise également à réduire la charge administrative et à simplifier les procédures pour les entreprises.

---

4 Règlement (UE) 2026/… du Parlement européen et du Conseil du … établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et établissant des règles régissant l'Agence européenne des médicaments, modifiant les règlements (CE) nº 1394/2007 et (UE) nº 536/2014 et abrogeant les règlements (CE) nº 141/2000, (CE) nº 726/2004 et (CE) nº 1901/2006 (JO L, …, ELI: …).

+ JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)) et dans la note de bas de page correspondante le numéro, la date d'adoption et la référence de publication dudit règlement, y compris le numéro ELI.

(17) Les définitions et le champ d'application de la législation pharmaceutique de l'Union 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 face aux progrès scientifiques et technologiques, par exemple en ce qui concerne les produits à faible volume, la fabrication "magistrale" ou les médicaments personnalisés qui n'impliquent pas de procédé de fabrication industriel, sans modifier le champ d'application global.

(18) Afin d'éviter la répétition des exigences relatives aux médicaments dans la présente directive et dans le règlement (UE) 2026/…[+], les normes générales en matière de qualité, de sécurité, d'efficacité et de risque pour l'environnement des médicaments prévues dans la présente directive devraient s'appliquer 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 d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament devraient être valables pour les deux types d'autorisation, et les règles relatives au statut de prescription, aux informations sur le produit, à la protection réglementaire des données et à la protection réglementaire du marché, ainsi que les règles relatives à la fabrication, à la fourniture, à la publicité, à la surveillance et aux contrôles et d'autres exigences devraient aussi être applicables aux médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(19) La question de savoir si un produit répond à la définition d'un médicament doit être résolue au cas par cas, compte tenu des facteurs énoncés dans la présente directive, tels que la présentation du produit ou ses propriétés pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques.

(20) 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 d'autres secteurs, il convient de modifier certaines définitions et dérogations, afin d'éviter tout doute quant à la législation applicable. De la même manière, il convient de clarifier que dans les situations où un produit répond à la définition d'un médicament au titre de la présente directive mais répond aussi à la définition d'un produit réglementé par un autre acte législatif, les règles applicables aux médicaments au titre de la présente directive devraient s'appliquer. Par ailleurs, afin de garantir la clarté des règles applicables, il convient d'améliorer la cohérence de la terminologie utilisée dans la législation pharmaceutique de l'Union et d'indiquer clairement les produits exclus du champ d'application de la présente directive.

(21) La nouvelle définition de substance d'origine humaine (SoHO) introduite par le règlement (UE) 2024/1938 du Parlement européen et du Conseil[5] 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 aux êtres humains à l'avenir. Ces substances d'origine humaine, autres que les tissus et les cellules, peuvent devenir des médicaments dérivés de SoHO autres que des médicaments de thérapie innovante (MTI), lorsque la SoHO est soumise à un procédé industriel impliquant la mise en commun des dons, la systématisation, la reproductibilité et des opérations effectuées sur une base routinière ou par lots, aboutissant à un produit de consistance normalisée. La mise en commun d'un nombre limité de dons pour la préparation de SoHO n'est pas en soi un procédé industriel. Lorsqu'un procédé consiste à extraire un composant actif 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 concerne la concentration, la séparation, l'inactivation d'agents pathogènes ou l'isolation d'éléments, ou une combinaison de ces procédés, dans la préparation de SoHO, un tel procédé en soi ne devrait normalement pas être considéré comme modifiant leurs propriétés intrinsèques.

---

[5] 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).

(22) Conformément aux connaissances scientifiques actuelles, les haptènes, lorsqu'ils sont associés à une substance porteuse endogène, sont des allergènes et devraient être considérés comme tels aux fins de la législation pharmaceutique.

(23) Afin d'éviter toute ambiguïté, il convient de souligner que la sécurité et la qualité des organes humains destinés à la transplantation sont régies exclusivement par la directive 2010/53/UE du Parlement européen et du Conseil[6], et la sécurité et la qualité des SoHO destinées à la procréation médicalement assistée sont régies exclusivement par le règlement (UE) 2024/1938.

---

6 Directive 2010/53/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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/53/oj).

(24) Les médicaments de thérapie innovante préparés de façon ponctuelle au sein d'un État membre selon des normes de qualité spécifiques et utilisés dans un hôpital au sein du même État membre, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu pour répondre aux besoins d'un patient déterminé, devraient faire l'objet d'une exemption aux exigences générales énoncées dans la présente directive et dans le règlement (UE) 2026/…[+] tout en veillant à ce qu'il ne soit pas porté atteinte aux règles pertinentes de l'Union relatives à la qualité et à la sécurité (ci-après dénommés "médicaments de thérapie innovante préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière"). L'expérience a montré que la mise en œuvre de l'exemption hospitalière présentait des variations importantes entre les États membres. Afin d'améliorer la mise en œuvre de l'exemption hospitalière, la présente directive introduit des mesures relatives à la collecte et à la communication de 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 rédiger un rapport sur la mise en œuvre de l'exemption hospitalière sur la base des contributions des États membres afin d'évaluer 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 pour la fabrication et l'utilisation d'un médicament de thérapie innovante faisant l'objet d'une exemption hospitalière est révoquée en raison de préoccupations en matière de sécurité, l'autorité compétente de l'État membre devrait adresser une notification à l'Agence, qui devrait ensuite transmettre cette information aux autorités compétentes des autres États membres.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(25) La présente directive devrait être sans préjudice de la directive 2013/59/Euratom du Conseil[7], 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 d'administration doivent respecter les exigences de ladite directive en ce qui concerne la programmation individuelle des expositions des volumes cibles et le contrôle approprié de leur mise en œuvre en tenant compte du fait que les doses pour les volumes et tissus autres que ceux de la cible doivent être au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre tout en étant conformes à l'objectif radiothérapeutique voulu de l'exposition.

[7] 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj).

(26) Dans l'intérêt de la santé publique, un médicament ne devrait pouvoir être mis sur le marché de l'Union que si une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament a été octroyée et que si la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament ont été démontrées. Toutefois, il convient de prévoir des exemptions à ces exigences dans des situations caractérisées par un besoin urgent d'administrer un médicament pour répondre aux besoins spéciaux de patients déterminés, ou en cas de propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages. En particulier, afin de répondre à des besoins spéciaux, les États membres devraient être autorisés à prévoir des exemptions aux exigences de la présente directive pour les médicaments fournis en réponse à une commande loyale et non sollicitée ou à une commande loyale et non sollicitée anticipée, élaborés ou utilisés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à répondre aux besoins spéciaux de patients déterminés, sous la responsabilité personnelle directe dudit professionnel de santé agréé. Les États membres devraient également pouvoir 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.

(27) Les pharmacies, y compris les pharmacies hospitalières, jouent un rôle crucial dans la délivrance de médicaments aux patients. Elles peuvent préparer des médicaments spécifiques, appelés préparations magistrales, qui sont adaptés pour répondre aux besoins spéciaux de patients déterminés, sur la base des instructions écrites d'un médecin. Dans certaines situations, il est nécessaire, pour répondre aux besoins de patients déterminés, de réaliser ces préparations magistrales à l'avance sur la base de prescriptions médicales anticipées dans un délai déterminé. Il pourrait s'agir notamment de situations d'urgence dans lesquelles il est nécessaire que ces préparations magistrales soient immédiatement disponibles ou de situations dans lesquelles il est nécessaire de réaliser des préparations à l'avance pour des raisons de précision du dosage ou de qualité du médicament. Des raisons purement financières ne devraient pas justifier le recours à cette possibilité.

(28) En outre, les pharmacies sont responsables de la préparation de médicaments types, appelés préparations officinales. Ces médicaments sont préparés conformément aux lignes directrices établies dans les pharmacopées. Les préparations officinales sont conçues pour un usage général et sont conformes à des recettes normalisées établies par des organismes pharmaceutiques faisant autorité. Contrairement aux préparations magistrales, elles ne sont pas personnalisées à l'intention de patients déterminés. D'une manière générale, ces préparations ne sont pas soumises aux exigences en matière d'autorisation énoncées dans la présente directive, mais elles restent soumises aux réglementations nationales.

(29) Dans des cas exceptionnels, afin de garantir la disponibilité de médicaments spécifiques ou d'alternatives appropriées pour les patients dans un État membre, il devrait être possible pour ledit États membre de prévoir temporairement des exemptions aux exigences de la présente directive pour ces médicaments, afin de répondre aux besoins spécifiques de patients déterminés dans ledit État membre. Par ailleurs, pour atténuer efficacement les pénuries dans un État membre, il est important de répondre aux besoins des patients au niveau de la population et de permettre la préparation de tels médicaments, sous réserve de conditions strictes. Aucune autre raison, telle que des intérêts financiers, ne devrait justifier l'autorisation de ces exemptions. Ces exemptions ne devraient jamais viser à fausser la concurrence et devraient être interprétées de manière restrictive, et être utilisées uniquement pour atténuer ou remédier à une pénurie dans un État membre ou dans une situation où aucun médicament autorisé approprié n'est disponible sur le marché. Les États membres devraient, en tout état de cause, tout mettre en œuvre pour trouver des alternatives appropriées conformément aux règles énoncées dans la présente directive et dans le règlement (UE) 2026/…[+].

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(30) Il est reconnu qu'un meilleur accès à l'information contribue à sensibiliser le public à l'évaluation et à l'autorisation des médicaments. Lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, l'autorité compétente de l'État membre devrait établir un rapport d'évaluation concernant la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'évaluation des risques pour l'environnement (ERE), selon le cas, du médicament, et indiquer les motifs de son avis. L'autorité compétente de l'État membre devrait mettre à la disposition du public un résumé du rapport d'évaluation et un résumé de l'ERE, après avoir supprimé toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale, rédigés d'une manière compréhensible pour le public. Dans la mesure où les informations relevant de l'ERE comporteraient des informations environnementales au sens de la directive 2003/4/CE du Parlement européen et du Conseil[8], les dispositions de ladite directive devraient s'appliquer.

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

(32) Les renseignements et documents qui doivent accompagner une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament devraient démontrer que l'efficacité thérapeutique du produit l'emporte sur les risques potentiels. Le rapport bénéfice/risque de tous les médicaments est évalué lors de leur mise sur le marché et à tout autre moment jugé approprié par l'autorité compétente de l'État membre ou par l'Agence, selon le cas.

---

[8] Directive 2003/4/CE du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2003 concernant l'accès du public à l'information en matière d'environnement et abrogeant la directive 90/313/CEE du Conseil (JO L 41 du 14.2.2002, p. 26, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2003/4/oj).

(33) Dans le contexte du développement et de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments, il est essentiel d'accorder une attention particulière à la composition des essais cliniques, afin de garantir des données cliniques complètes et, le cas échéant, l'équité entre les hommes et les femmes.

(34) Les seules forces du marché s'étant révélées insuffisantes pour stimuler une recherche adéquate dans le domaine des médicaments à usage pédiatrique ainsi que le développement et l'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments, un système d'obligations, de récompenses et d'incitations devrait être mis en place.

(35) Par conséquent, dans le cas de médicaments nouveaux ou du développement d'indications pédiatriques pour des médicaments déjà autorisés et couverts par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, il est nécessaire de prévoir l'obligation de présenter soit les résultats d'études menées dans la population pédiatrique conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé, soit un document attestant l'obtention d'une dérogation ou d'un report lors de l'introduction 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 patients, en particulier 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 biosimilaires ni aux médicaments autorisés selon la procédure de l'usage médical bien établi, ni aux médicaments homéopathiques et aux médicaments traditionnels à base de plantes autorisés selon les procédures d'enregistrement simplifié prévues dans la présente directive.

(36) Afin de garantir que les données étayant l'autorisation de mise sur le marché concernant l'usage pédiatrique d'un médicament à autoriser en vertu de la présente directive et du règlement (UE) 2026/…[+] ont été correctement élaborées, l'autorité compétente de l'État membre devrait vérifier la conformité avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé et les dérogations et reports éventuels lors de l'évaluation scientifique d'une demandes d'autorisation de mise sur le marché valable.

(37) Pour les médicaments couverts par un certificat complémentaire de protection au titre du règlement (CE) nº 469/2009 du Parlement européen et du Conseil[9], une prolongation de six mois dudit certificat devrait être octroyée en guise de récompense lorsque toutes les mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé sont respectées et que les informations pertinentes sur les résultats des études menées sont incluses dans les informations sur le produit.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

[9] 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. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj).

(38) Certains renseignements et documents qui doivent normalement être inclus dans 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 biosimilaire qui est autorisé dans l'Union ou qui a été autorisé dans l'Union. Les médicaments génériques comme les médicaments biosimilaires sont importants pour garantir l'accès aux médicaments à une population de patients plus large, à des prix plus abordables, et pour créer un marché intérieur compétitif. Dans une déclaration commune, les autorités compétentes des États membres ont confirmé que l'expérience acquise avec les médicaments biosimilaires approuvés au cours des quinze dernières années a montré qu'ils sont comparables, sur le plan de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité, à leur médicament de référence et qu'ils sont par conséquent interchangeables et peuvent être utilisés à la place de leur médicament de référence (ou vice versa) ou être remplacés par un autre médicament biosimilaire qui a le même médicament de référence.

(39) L'expérience a montré qu'il convient de préciser les cas dans lesquels les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques ou des études cliniques ne doivent pas être fournis afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui est essentiellement similaire à un médicament autorisé, tout en veillant à ne pas désavantager les entreprises innovatrices. Pour ces catégories déterminées de médicaments, une procédure abrégée devrait permettre aux demandeurs de s'appuyer sur les données fournies par les demandeurs précédents et, par conséquent, de ne fournir que certains documents spécifiques.

(40) En ce qui concerne les médicaments génériques, seule l'équivalence du médicament générique avec le médicament de référence devrait être démontrée. En ce qui concerne les médicaments biosimilaires, seuls les résultats des essais et études de comparabilité devraient être fournis aux autorités compétentes des États membres ou à l'Agence, selon le cas. 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 diffère en matière 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 pertinents devraient être 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 médicaments biohybrides, c'est-à-dire dans les cas où un médicament biologique ne répond pas à la définition d'un médicament biosimilaire ou diffère en matière de dosage, de forme pharmaceutique, de voie d'administration ou d'indications thérapeutiques par rapport au médicament biologique de référence. Le cas échéant, un lien scientifique devrait établir que la substance active du médicament hybride ou du médicament biohybride ne présente pas de différences significatives en ce qui concerne ses propriétés en matière de sécurité ou d'efficacité. Lorsqu'elle diffère de manière significative en ce qui concerne ces propriétés, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché devrait introduire une demande complète.

(41) La prise de décisions en matière de réglementation concernant le développement, l'autorisation de mise sur le marché et la surveillance des médicaments devrait pouvoir être soutenue par l'accès aux données de santé et l'analyse de ces données, 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 des États membres ou l'Agence, selon le cas, 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 décisions en matière de réglementation.

(42) 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 des principes de remplacement, de réduction et de raffinement et les appliquer conformément à la directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil[10], lorsqu'ils concernent l'utilisation d'animaux vivants à des fins scientifiques et les soins qui leur sont apportés, 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. Les procédures suivies lors de ces essais devraient être conçues de manière à éviter toute douleur, souffrance ou angoisse ou tout dommage durable aux animaux et être conformes aux lignes directrices existantes de l'Agence et de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques d'enregistrement des médicaments à usage humain. 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. Cela peut inclure, sans toutefois s'y limiter, les 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 des modèles de lecture croisée. 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 règles de la directive 2010/63/UE soient appliquées, y compris les principes de réduction et de raffinement de l'expérimentation animale à des fins scientifiques pour toute étude animale réalisée dans le but d'étayer la demande.

---

[10] 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj).

(43) Des procédures devraient être mises en place pour faciliter les essais conjoints sur les animaux, chaque fois que cela est possible, afin d'éviter des essais inutiles utilisant des animaux vivants conformément à la directive 2010/63/UE. Les demandeurs et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient tout mettre 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 référer aux études pertinentes réalisées pour le médicament de référence.

(44) En ce qui concerne les essais cliniques, en particulier ceux réalisés en dehors de l'Union, de médicaments destinés à être autorisés dans l'Union, il convient de vérifier, au moment de l'évaluation scientifique de la demande d'autorisation de mise sur le marché, 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[11].

[11] Règlement (UE) n° 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj).

(45) 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 présente directive devrait permettre, dans des circonstances similaires, que des médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché type pour de nouvelles indications thérapeutiques soient autorisés à titre conditionnel ou dans des circonstances exceptionnelles. Les médicaments autorisés à titre conditionnel ou dans des circonstances exceptionnelles devraient en principe satisfaire aux exigences d'une autorisation de mise sur le marché type, 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 devraient 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.

(46) Dans des cas justifiés, même lorsque des données complètes sur la sécurité et l'efficacité ont été fournies, des études postautorisation pourraient être imposées par les autorités compétentes des États membres pour améliorer l'utilisation sûre et efficace du médicament ou pour permettre une optimisation du traitement fondée sur des données probantes.

(47) En outre, il devrait être possible d'imposer aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché l'obligation de réaliser des études ERE postautorisation, de collecter des données de surveillance ou des informations sur l'utilisation, ou de mettre en œuvre des mesures appropriées d'atténuation des risques, lorsque des préoccupations 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 ou atténuées après la mise sur le marché du médicament.

(48) Lorsque les autorités compétentes estiment qu'il y a des raisons de croire qu'un médicament pourrait présenter un risque potentiel grave pour la santé publique, une évaluation scientifique du médicament devrait être entreprise, selon les procédures applicables, qui débouche sur une décision de maintien, de modification, de suspension ou de révocation de l'autorisation de mise sur le marché. Les autorités compétentes devraient également pouvoir agir lorsque les conditions dont est assortie l'autorisation ne sont pas respectées, y compris l'obligation de réaliser des études ERE postautorisation.

(49) À l'exception des médicaments soumis à la procédure d'autorisation centralisée de mise sur le marché établie par le règlement (UE) 2026/…[+], 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 d'autorisations de mise sur le marché et les autorités compétentes des États membres, il convient qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché 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 nationales de mise sur le marché. En outre, il devrait être possible d'introduire en parallèle dans plusieurs États membres, dans le cadre d'une procédure décentralisée, la même demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'une évaluation commune sous la direction de l'un des États membres concernés.

(50) Par ailleurs, il convient d'établir des règles dans le cadre de ces procédures d'autorisation afin que tout différend survenant entre des États membres puisse être résolu dans les meilleurs délais au sein d'un groupe de coordination de la procédure décentralisée et de la procédure de reconnaissance mutuelle (ci-après dénommé "groupe de coordination") concernant les médicaments. Dans l'éventualité d'un désaccord entre les États membres sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un médicament, une évaluation scientifique de la question devrait être réalisée conformément à une norme de l'Union, afin d'aboutir à une décision unique sur les points de désaccord, qui devrait être contraignante pour les États membres concernés. Cette décision devrait être adoptée selon une procédure rapide garantissant une coopération étroite entre la Commission et les États membres.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(51) Dans des cas de désaccord majeur qui ne peuvent pas être résolus, l'affaire devrait être réglée au moyen d'une décision de la Commission. Toutefois, le comité des médicaments à usage humain devrait pouvoir être saisi de la question en vue de rendre un avis scientifique avant que la Commission n'adopte sa décision au moyen d'un acte d'exécution.

(52) Afin de mieux protéger la santé publique et d'éviter toute répétition inutile des efforts durant l'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments, les États membres devraient établir systématiquement un rapport d'évaluation pour chaque médicament qu'ils autorisent, et échanger ces rapports 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 en cours d'examen dans un autre État membre, dans la perspective d'une reconnaissance de la décision prise par ce dernier État membre.

(53) Afin de garantir un accès aussi large que possible aux médicaments, un État membre qui souhaite avoir accès à un médicament spécifique pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché a été introduite dans le cadre de la procédure décentralisée ou de la procédure de reconnaissance mutuelle devrait pouvoir choisir de participer à cette procédure et devenir un État membre concerné par ladite procédure.

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

(55) Dans le cas de médicaments génériques pour lesquels une autorisation de mise sur le marché du médicament de référence a été octroyée dans le cadre 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, à savoir la procédure nationale ou la procédure centralisée, sous certaines conditions. De même, la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle devrait rester disponible en tant qu'option 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, et les procédures visant à associer d'autres États membres concernés à la procédure d'autorisation de mise sur le marché devraient, par conséquent, être simplifiées davantage.

(56) 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 des médicaments et, par conséquent, la période d'évaluation scientifique devrait, en principe, rester la même. Toutefois, la présente directive prévoit de réduire la durée totale de la procédure d'autorisation de mise sur le marché de 210 jours à 180 jours.

(57) Les États membres devraient veiller à ce que des ressources financières adéquates soient mises à la disposition des autorités compétentes des États membres afin qu'elles puissent s'acquitter des tâches qui leur incombent en vertu de la présente directive et du règlement (UE) 2026/…[+]. En outre, les États membres devraient veiller à ce que leurs autorités compétentes affectent des ressources suffisantes aux fins de leurs contributions aux travaux de l'Agence, en tenant compte de la rémunération fondée sur les coûts qu'elles reçoivent de l'Agence.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(58) En ce qui concerne l'accès aux médicaments, les modifications précédentes de 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 permettant d’octroyer des autorisations de mise sur le marché conditionnelles pour les médicaments qui répondent à des besoins médicaux non satisfaits. Bien que ces mesures aient accéléré 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. Par ailleurs, 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 de remboursement, la taille de la population, l'organisation des systèmes de santé et les procédures administratives nationales sont d'autres facteurs qui influencent le lancement sur le marché et l'accès des patients aux médicaments.

(59) La lutte contre l'inégalité d'accès des patients aux médicaments et l'accessibilité financière des médicaments sont devenues des priorités essentielles de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe, comme le soulignent également les conclusions du Conseil du 17 juin 2016 sur le renforcement de l'équilibre au sein des systèmes pharmaceutiques de l'Union européenne et de ses États membres[12] et du 15 juin 2021 sur l'accès aux médicaments et aux dispositifs médicaux pour une UE plus forte et résiliente[13] ainsi que la résolution du Parlement européen du 2 mars 2017 sur les options de l'Union européenne pour améliorer l'accès aux médicaments[14]. Les États membres ont demandé une révision des mécanismes et des incitations pour le développement de médicaments adaptés au niveau des besoins médicaux non satisfaits, tout en garantissant la viabilité des systèmes de santé, l'accès des patients aux médicaments 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.

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

---

12 JO C 269 du 23.7.2016, p. 31.
13 JO C 269I du 7.7.2021, p. 3.
14 JO C 263 du 25.7.2018, p. 4.

(61) Afin d'assurer le dialogue entre tous les acteurs au cours du cycle de vie des médicaments, des discussions sur les questions politiques liées à l'application des règles relatives à l'accès aux médicaments et à leur disponibilité devraient avoir lieu au sein du comité pharmaceutique. Il devrait être possible pour la Commission d'inviter les organismes chargés de l'évaluation des technologies de la santé visés dans le règlement (UE) 2021/2282 du Parlement européen et du Conseil[15] ou les organismes nationaux chargés de la fixation des prix et du remboursement, selon les besoins, à participer aux délibérations du comité pharmaceutique.

(62) Bien que les décisions en matière de fixation des prix et de remboursement 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 d'améliorer l'accessibilité financière. La Commission a transformé le groupe des autorités nationales compétentes en matière de fixation des prix et de remboursement et des caisses d'assurance maladie publiques (NCAPR), qui n'était auparavant qu'une enceinte ad hoc, en un réseau de coopération volontaire continue pour l'échange d'informations et de bonnes pratiques sur les politiques en matière de fixation des prix, de paiement et de passation de marchés afin d'améliorer l'accessibilité financière des médicaments et leur rapport coût/efficacité ainsi que 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 pouvoir 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 ou de remboursement, tels que les incitations au lancement sur le marché prévues dans la présente directive.

---

15 Règlement (UE) 2021/2282 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2021 concernant l'évaluation des technologies de la santé et modifiant la directive 2011/24/UE (JO L 458 du 22.12.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj).

(63) La passation conjointe de marchés, que ce soit au sein d'un pays ou entre pays, peut améliorer l'accès aux médicaments leur accessibilité financière ainsi que la sécurité de l'approvisionnement en médicaments, en particulier pour les petits pays. Les États membres intéressés par la passation conjointe de marchés de médicaments peuvent appliquer la directive 2014/24/UE du Parlement européen et du Conseil[16], qui définit les procédures d'achat pour les acheteurs publics, et les règlements (UE) 2022/2371[17] et (UE, Euratom) 2024/2509[18] du Parlement européen et du Conseil. À la demande des États membres, la Commission peut soutenir les États membres intéressés en facilitant la coordination 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.

---

16 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2014/24/oj).

17 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj).

18 Règlement (UE, Euratom) 2024/2509 du Parlement européen et du Conseil du 23 septembre 2024 relatif aux règles financières applicables au budget général de l'Union (JO L, 2024/2509, 26.9.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/2509/oj).

(64) L'établissement d'une définition fondée sur des critères de la notion de "besoin médical non satisfait" est nécessaire afin d'encourager le développement de médicaments dans des domaines thérapeutiques qui sont actuellement négligés. Afin que la notion de besoin médical non satisfait tienne compte des progrès scientifiques et technologiques et des connaissances actuelles concernant les maladies négligées, l'Agence devrait, sous la forme de lignes directrices scientifiques, préciser les conditions relatives à l'amélioration cliniquement pertinente de l'efficacité, ou de la sécurité avec une efficacité au moins comparable, par rapport aux médicaments existants ou à d'autres méthodes de prévention, de diagnostic ou de traitement autorisées dans l'Union. Les lignes directrices devraient couvrir les critères d'évaluation de l'efficacité clinique tels que la survie, les symptômes et la qualité de vie liée à la santé, ainsi que les critères d'évaluation de la sécurité clinique tels que les effets secondaires, et fournir des précisions techniques supplémentaires concernant leur évaluation. L'Agence devrait solliciter 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 (UE) 2026/…[+] et tenir également compte des initiatives scientifiques menées à l'échelle de l'Union ou entre les États membres en ce qui concerne l'analyse des besoins médicaux non satisfaits, la charge de morbidité et l'établissement de priorités pour la recherche et le développement. L'Agence devrait aussi solliciter la contribution d'autres parties prenantes concernées, y compris les populations de patients concernées.

(65) 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.

(66) Il convient de soutenir le repositionnement de médicaments aux fins de nouvelles indications thérapeutiques, car il peut apporter, en temps utile et de manière abordable, des avantages significatifs pour la santé des patients.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(67) En ce qui concerne les demandes 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, conformément à un avis scientifique fourni par l'Agence. Il s'agit de favoriser la production de preuves cliniques comparatives qui sont pertinentes et qui peuvent donc être utilisées pour étayer les évaluations ultérieures des technologies de la santé et les décisions des États membres en matière de fixation des prix et de remboursement.

(68) Les autorités compétentes des États membres et l'Agence devraient soutenir la conception d'essais cliniques comparatifs, chaque fois que cela est possible, lorsqu'elles fournissent des avis scientifiques préalables à une autorisation.

(69) Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un État membre d'un médicament devrait, dans les limites de sa responsabilité, assurer l'approvisionnement approprié et continu en ce qui concerne ce médicament tout au long de sa durée de vie, y compris en maintenant des niveaux de stocks appropriés, des distributeurs en gros, des pharmacies ou d'autres personnes autorisées à délivrer des médicaments, de manière à répondre aux besoins des patients dans cet État membre. Les États membres peuvent préciser dans leur législation nationale l'obligation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'assurer un approvisionnement adéquat en médicaments des distributeurs en gros pour garantir qu'il est répondu aux besoins des patients dans les États membres concernés;

(70) L'accès aux médicaments dans tous les États membres et la garantie d'un approvisionnement en médicaments en temps utile, stable, fiable et de qualité constituent des objectifs essentiels pour atteindre un niveau global élevé de protection de la santé humaine dans les États membres, contribuant ainsi à la protection de la santé et de la vie humaines dans l'Union. Il incombe principalement au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'assurer un approvisionnement en médicaments en temps utile, adéquat et continu de manière à couvrir les besoins des patients dans un État membre. En principe, lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est octroyée, son titulaire met le médicament sur le marché de sa propre initiative. La pratique montre toutefois que, dans certains États membres, la mise sur le marché de médicaments autorisés n'a pas lieu, est retardée ou intervient dans des quantités qui ne correspondent pas aux besoins de ces États membres. Par conséquent, les États membres devraient, pour des raisons de protection de la santé publique, et dans le respect du principe de proportionnalité et en conformité avec le droit de l'Union, notamment en ce qui concerne la libre circulation des marchandises et la concurrence, pouvoir exiger de la part du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il prenne des mesures spécifiques en vue de respecter ses obligations en matière de lancement sur le marché et d'approvisionnement en médicaments au titre de la présente directive et du règlement (UE) 2026/...[+]. À cette fin, les États membres devraient pouvoir demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de prendre une ou plusieurs des mesures suivantes: présenter une demande valable de fixation des prix et de remboursement, participer à toute procédure nationale ou de l'Union de passation de marché pertinente ou établir et mettre en œuvre un plan de déploiement acceptable pour l'État membre concerné. La mise en œuvre du plan de déploiement devrait garantir un approvisionnement suffisant et continu pour répondre aux besoins des patients dans l'État membre concerné.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(71) Un plan de déploiement vise à assurer un approvisionnement prévisible et continu en médicaments dans un État membre donné. Il répond à la nécessité d'une planification coordonnée entre le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les autorités compétentes des États membres. Il permet aux autorités nationales d'anticiper la disponibilité et de planifier des mesures de santé publique, et aux entreprises de planifier la fabrication et la distribution. À la suite d'une demande présentée par un État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait préparer un projet de plan de déploiement précisant les quantités dans lesquelles le médicament sera fourni ainsi que le calendrier d'approvisionnement pour une période déterminée, en tenant compte des besoins d'approvisionnement déclarés par l'État membre et d'autres considérations objectives telles que les capacités de fabrication ou de distribution. Sur la base du projet de plan de déploiement présenté par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'État membre concerné et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devraient discuter du plan, qui nécessitera l'accord final de l'État membre concerné. Par la suite, tant l'État membre que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent exiger une mise à jour du plan de déploiement, afin de tenir compte de toute évolution importante telle que l'évolution de la demande ou des modifications des capacités de fabrication ou de distribution. Aux fins de l'élaboration, de l'approbation, de l'adaptation et de la mise en œuvre effective du plan de déploiement, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et l'État membre devraient être tenus de coopérer pleinement et de fournir des informations exactes et en temps utile.

(72) 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 indûment l'exercice par l'autre partie de ses droits au titre de la présente directive ni empêcher indûment l'autre partie d'exercer ces droits.

(73) Les soins de santé transfrontaliers, y compris dans le cadre de la directive 2011/24/UE, constituent un moyen supplémentaire pour les patients d'accéder à un traitement qui pourrait autrement ne pas leur être accessible, notamment dans les cas où le médicament ne peut pas être administré au patient dans son État membre d'origine.

(74) La possibilité de recourir à des licences obligatoires dans des situations d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence est explicitement prévue dans l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce («accord sur les ADPIC»)[19]. Lorsqu'une licence obligatoire a été octroyée par une autorité compétente de l'Union en vertu du règlement (UE) 2025/2645 du Parlement européen et du Conseil[20] ou au titre des cadres nationaux en matière d'octroi de licences obligatoires, la protection réglementaire des données ou la protection réglementaire du marché peut, si elle est toujours en vigueur, empêcher l'utilisation effective 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 une crise. C'est pourquoi la protection des réglementaire des données et la protection réglementaire du marché devraient être suspendues lorsqu'une licence obligatoire a été octroyée. Une telle suspension de la protection réglementaire des données et de la protection réglementaire du marché ne devrait être autorisée qu'à l'égard de la licence obligatoire octroyée et de son bénéficiaire. La suspension devrait être conforme à l'objectif, au champ d'application territorial, à la durée et à l'objet de la licence obligatoire octroyée.

---

19 JO L 336 du 23.12.1994, p. 214.

20 Règlement (UE) 2025/2645 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2025 relatif à l'octroi de licences obligatoires pour la gestion de crises et modifiant le règlement (CE) n° 816/2006 (JO L, 2025/2645, 30.12.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2025/2645/oj).

(75) La suspension de la protection réglementaire des données et de la protection réglementaire du marché 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 réglementaire des données et de la protection réglementaire du marché signifie que la protection réglementaire des données et la protection réglementaire du marché ne produisent 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 réglementaire des données et la protection réglementaire du marché prennent à nouveau effet. Toutefois, la période d'octroi de licences obligatoires ne devrait pas être récupérée, et la suspension ne devrait dès lors pas entraîner une prolongation de la durée initiale de la protection réglementaire.

(76) Il est actuellement possible pour les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques, biosimilaires, hybrides et biohybrides de réaliser des études, des essais et des activités pour satisfaire aux exigences pratiques ultérieures nécessaires pour obtenir les approbations réglementaires pour ces médicaments pendant la durée de protection conférée par le brevet ou le certificat complémentaire de protection du médicament de référence, sans que cela soit considéré comme une violation du brevet ou du certificat complémentaire de protection. L'application de cette exception 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, de clarifier le champ d'application de cette exception afin d'en garantir une application harmonisée dans tous les États membres, en ce qui concerne tant les bénéficiaires que les activités couvertes. L’exception doit être limitée à la réalisation des études, essais et autres activités nécessaires pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, mener des évaluations des technologies de la santé et obtenir les approbations en matière de fixation des prix et de remboursement, ainsi que pour soumettre une demande pour des appels d'offres, dans la mesure où la soumission d'une telle demande n'implique pas la vente ou l'offre à la vente du médicament concerné pendant la durée de protection, même si ces activités peuvent 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 certificat complémentaire de protection, il ne peut y avoir d'utilisation commerciale des médicaments finals obtenus aux fins de la procédure d'approbation réglementaire.

(77) L’exception devrait permettre, entre autres, de réaliser des études pour appuyer les approbations en matière de fixation des prix et de remboursement, ainsi que la fabrication ou l'achat de substances actives protégées par un brevet aux fins de la sollicitation d'autorisations de mise sur le marché pendant la durée de protection du médicament de référence par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, permettant ainsi l'entrée sur le marché de médicaments génériques et biosimilaires le premier jour suivant l'expiration de la durée de protection conférée par le brevet ou le certificat complémentaire de protection, ainsi que l'accès en temps voulu à ces médicaments.

(78) Les autorités compétentes ne devraient refuser de valider une demande d'autorisation de mise sur le marché qui renvoie aux 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 révocation d'une autorisation de mise sur le marché. Les autorités compétentes ne peuvent fonder leurs décisions sur aucun autre motif. En particulier, ces décisions ne devraient pas être fondées sur la situation du médicament de référence en matière de brevet ou de certificat complémentaire de protection. Il découle également de ces règles que la protection des droits de propriété intellectuelle ne constitue pas un motif valable de refus, de révocation ou de suspension des décisions relatives aux approbations en matière de fixation des prix et de remboursement, aux procédures d'évaluation des technologies de la santé ou, le cas échéant, aux demandes pour des appels d'offres. Les États membres restent libres d'introduire des règles visant à garantir la disponibilité d'un médicament sur leur marché pour la période suivant l'expiration de la durée de protection conférée par le brevet ou le certificat complémentaire de protection.

(79) 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. 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 ainsi que de l'utilisation et de l'élimination des antimicrobiens, à sensibiliser les patients, les consommateurs et les professionnels de santé et à promouvoir un recours prudent et responsable aux antimicrobiens.

(80) Afin de remédier au problème de la résistance aux antimicrobiens, lorsqu'une boîte d'antimicrobiens est destinée à être délivrée directement au patient, les antimicrobiens devraient être conditionnés dans des quantités appropriées pour le cycle thérapeutique correspondant audit médicament, et les règles nationales relatives aux antimicrobiens soumis à prescription médicale devraient garantir que ceux-ci sont délivrés d'une manière qui correspond aux quantités prévues par la prescription médicale.

(81) La fourniture d'informations aux professionnels de 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. Les États membres devraient veiller à ce qu'un système approprié de collecte et de gestion soit en place pour tous les médicaments inutilisés ou périmés.

(82) Les pharmaciens et autres professionnels de santé devraient jouer un rôle dans la gestion des antimicrobiens, notamment en prodiguant des conseils sur l'utilisation prudente des antibiotiques et autres antimicrobiens ainsi que sur la façon de les éliminer correctement.

(83) Bien que la présente directive restreigne l'utilisation des antimicrobiens en établissant des catégories d'antimicrobiens soumis à prescription médicale, en raison de l'augmentation de la résistance aux antimicrobiens dans l'Union, les autorités compétentes des États membres devraient envisager d'autres mesures telles que l'élargissement du statut de prescription des antimicrobiens, des initiatives en faveur d'une utilisation prudente des antimicrobiens dans les hôpitaux en tenant compte du fait que l'utilisation combinée de plusieurs substances actives antimicrobiennes peut présenter un risque particulier, une formation suffisante des professionnels de santé à la gestion de l'utilisation des antimicrobiens et l'utilisation obligatoire de tests de diagnostic avant la prescription. Les autorités compétentes des États membres devraient envisager ces autres mesures en fonction du niveau de résistance aux antimicrobiens sur leur territoire et des besoins des patients. En ce qui concerne les antimicrobiens à usage topique, les États membres devraient avoir la possibilité de déroger au statut obligatoire "soumis à prescription médicale", y compris en tenant compte de la dose maximale unique, de la dose maximale journalière, du dosage, de la forme pharmaceutique et de certains types de conditionnements.

(84) La pollution des eaux et des sols par les résidus pharmaceutiques est un problème environnemental émergent, et il existe des données scientifiques probantes attestant 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, en particulier la directive 91/271/CEE du Conseil[21] ainsi que les directives 2000/60/CE[22] , 2006/118/CE[23] , 2008/98/CE[24] , 2008/105/CE[25], 2010/75/UE[26] et 2020/2184[27] du Parlement européen et du Conseil.

---

21 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1991/271/oj).

22 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj).

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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2006/118/oj).

24 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2008/98/oj).

25 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 du Conseil 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE et modifiant la directive 2000/60/CE (JO L 348 du 24.12.2008, p. 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2008/105/oj).

26 Directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles et aux émissions de l'élevage (prévention et réduction intégrées de la pollution) (JO L 334 du 17.12.2010, p. 17, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj).

27 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 (JO L 435 du 23.12.2020, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj).

(85) Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments dans l'Union devraient comprendre une ERE et des mesures d'atténuation des risques. Toutefois, lors de la préparation de leurs ERE, les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques et de médicaments biosimilaires devraient pouvoir se référer aux études ERE réalisées pour le médicament de référence ou à celles réalisées pour tout autre médicament contenant les mêmes substances actives. Il en va de même pour les médicaments hybrides et les médicaments biohybrides ainsi que pour les associations médicamenteuses à dose fixe. Si le demandeur ne présente pas une ERE complète ou suffisamment étayée ou s'il ne propose pas de mesures d'atténuation des risques pour faire face de manière satisfaisante aux risques relevés dans l'ERE, l'autorisation de mise sur le marché devrait être refusée. L'ERE devrait être actualisée lorsque de nouvelles données ou connaissances sur les risques en question sont disponibles.

(86) Les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché devraient tenir compte des procédures d'évaluation des risques prévues par d'autres cadres juridiques de l'Union susceptibles de s'appliquer aux substances chimiques en fonction de leur utilisation. Outre la présente directive, il existe quatre autres cadres juridiques principaux: i) le règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil[28] (produits chimiques industriels (REACH)); ii) le règlement (UE) nº 528/2012 du Parlement européen et du Conseil[29] (biocides); iii) le règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil[30] (pesticides); et iv) le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (médicaments vétérinaires)[31]. Dans sa communication sur le pacte vert pour l'Europe du 11 décembre 2019, la Commission a proposé une approche "une substance, une évaluation" pour les produits chimiques, afin d'accroître l'efficacité du système d'enregistrement, de réduire les coûts et de limiter les essais inutiles sur les animaux.

---

28 Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JO L 396 du 30.12.2006, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj).

29 Règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides (JO L 167 du 27.6.2012, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj).

30 Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil (JO L 309 du 24.11.2009, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj).

31 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj).

(87) 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. Afin de préciser les détails techniques de la réalisation de l'ERE, l'Agence devrait publier des lignes directrices sur la manière de mesurer la résistance aux antimicrobiens autre que la résistance aux antibiotiques.

(88) La présente directive devrait également comprendre 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 ERE pour les substances actives. Ce système de monographies ERE devrait être mis à la disposition des demandeurs afin qu'ils puissent l'utiliser lorsqu'ils réalisent une ERE dans le cadre d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché.

(89) En ce qui concerne les médicaments autorisés avant octobre 2005, qui n'ont pas fait l'objet d’une ERE, 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 présentation ou de la mise à jour de l'ERE par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché. En ce qui concerne les médicaments génériques, biosimilaires, hybrides et biohybrides ainsi que les associations médicamenteuses à dose fixe, pour lesquels le médicament de référence a été autorisé avant le 30 octobre 2005 et est inclus dans ce programme, l'ERE pourrait être soumise après que les résultats de l’ERE pour le médicament de référence concerné ont été rendus publics par l'Agence, à moins que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés n'aient participé à une étude ERE conjointe réalisée pour la substance active concernée. Il devrait en aller de même pour les nouvelles demandes d’autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques, biosimilaires, hybrides et biohybrides et d'associations médicamenteuses à dose fixe pour lesquels le médicament de référence a été autorisé avant le 30 octobre 2005 et est inclus dans ce programme.

(90) L'Irlande du Nord est historiquement dépendante 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 de prévenir les pénuries de médicaments et, à terme, d'assurer un niveau élevé de protection de la santé publique, des dispositions particulières ont été mises en place. La présente directive remplace la directive 2001/83/CE visée au point 20 de l'annexe 2 du protocole sur l'Irlande et l'Irlande du Nord (ci-après dénommé «cadre de Windsor») et s'appliquerait donc au Royaume-Uni et sur son territoire en ce qui concerne l'Irlande du Nord conformément à l'article 5, paragraphe 4, du cadre de Windsor, lu en liaison avec l'article 13, paragraphe 3, dudit cadre. Afin de garantir le maintien de l'efficacité des dispositions particulières qui ont déjà été mises en place, il convient dès lors de préciser que certaines dispositions de la présente directive ne devraient pas s'appliquer au Royaume-Uni et sur son territoire en ce qui concerne l'Irlande du Nord. Il convient de déléguer à la Commission le pouvoir d'adopter des actes conformément à l'article 290 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne afin de modifier ou de compléter certaines dispositions dont l'application est suspendue lorsque la Commission estime que le niveau de protection de la santé publique assuré par le Royaume-Uni n'est plus substantiellement équivalent à celui garanti dans l'Union ou lorsqu'elle ne dispose pas d'informations suffisantes lui permettant de déterminer si le Royaume-Uni assure un niveau substantiellement équivalent de protection de la santé publique, et qu'il n'est pas remédié à cette situation dans le délai spécifié. 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 du 13 avril 2016 "Mieux légiférer"[32]. En particulier, pour assurer leur égale participation à la préparation des actes délégués, le Parlement européen et le Conseil reçoivent tous les documents au même moment que les experts des États membres, et leurs experts ont systématiquement accès aux réunions des groupes d'experts de la Commission traitant de la préparation des actes délégués.

[32] JO L 123 du 12.5.2016, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/agree_interinstit/2016/512/oj.

(91) Afin que tous les enfants de l'Union aient accès aux médicaments spécifiquement autorisés pour un usage pédiatrique, lorsqu'un plan d'investigation pédiatrique approuvé a conduit à l'autorisation d'une indication pédiatrique pour un médicament 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 médicament sur les mêmes marchés dans un délai de deux ans à compter de la date à laquelle le médicament est autorisé pour cette indication pédiatrique.

(92) 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, les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, devraient être informées en temps utile de toute intention en ce sens et elles devraient rendre celle-ci publique.

(93) 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 des États membres ou pour l'Agence, selon le cas, certaines mesures de rationalisation devraient être introduites, conformément au principe du "numérique par défaut". Les demandes d'autorisation de mise sur le marché et les demandes de modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché devraient être introduites par voie électronique.

(94) D'une manière générale, des plans de gestion des risques ne devraient pas être élaborés ni présentés pour les médicaments génériques et les médicaments biosimilaires, 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, les plans de gestion des risques pour les médicaments hybrides et les médicaments biohybrides devraient se limiter aux différences entre ces médicaments et le médicament de référence, tel qu'indiqué dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, 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 l'introduction de la demande.

(95) De manière générale, les autorisations de mise sur le marché devraient être octroyées pour une durée illimitée. Lorsque, par dérogation, une autorisation nationale de mise sur le marché a été octroyée pour une durée limitée, il devrait être possible pour son titulaire d'introduire une demande de renouvellement de cette autorisation. Les décisions concernant les renouvellements ne devraient être prises que sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament.

(96) En cas de risque pour la santé publique, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou les autorités compétentes des États membres ou la Commission devraient pouvoir imposer, de leur propre initiative, des mesures de restriction urgentes motivées par la sécurité ou l'efficacité. Dans ce cas, lorsque la procédure de saisine dans l'intérêt de l'Union est lancée, toute répétition des évaluations devrait être évitée.

(97) Afin de répondre aux besoins des patients, un nombre croissant de médicaments innovants dérivent d'autres médicaments ou sont associés à d'autres médicaments 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 des autorités établies en vertu de différents cadres juridiques de l'Union. Afin de garantir une production et une surveillance sûres et efficaces de ces produits et une délivrance appropriée aux patients, il est important d'assurer la cohérence entre ces cadres. La cohérence et le bon alignement 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.

(98) En ce qui concerne les produits qui associent un médicament et un dispositif médical, y compris un dispositif médical de diagnostic in vitro, il convient de préciser l'applicabilité des deux cadres réglementaires, à savoir le règlement (UE) 2017/745[33] ou (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil[34], selon le cas, et de garantir l'interaction appropriée entre la présente directive et les deux autres cadres réglementaires applicables. Il devrait en aller de même pour les associations de médicaments et de produits autres que les dispositifs médicaux.

---

[33] 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj).

[34] 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj).

(99) 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 devrait fournir des données démontrant l'utilisation sûre et efficace de l'association intégrale du médicament et du dispositif médical, ou de l'association d'un médicament et de l'autre produit. Il convient que l'autorité compétente évalue le rapport bénéfice/risque de l'association intégrale du médicament et du dispositif médical, ou de l'association du médicament et du produit autre qu'un dispositif médical, en tenant compte de l'adéquation de l'utilisation du médicament avec le dispositif médical ou avec l'autre produit.

(100) Afin de garantir que les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, disposent de toutes les informations nécessaires à leur évaluation des médicaments s'employant exclusivement avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro, c'est-à-dire les médicaments présentés dans un conditionnement avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro, ou destinés à être utilisés avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro référencé dans le résumé des caractéristiques du produit, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit des données démontrant l'utilisation sûre et efficace du médicament en tenant compte de son utilisation avec le dispositif médical ou avec le dispositif médical de diagnostic in vitro. Les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, devraient évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament, en tenant compte également de l'utilisation du médicament avec le dispositif médical ou avec le dispositif médical de diagnostic in vitro.

(101) La présente directive précise également qu'un dispositif médical faisant partie d'une association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical devrait être conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du règlement (UE) 2017/745. Un médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro doit répondre à toutes les exigences du règlement (UE) 2017/745 ou (UE) 2017/746, selon le cas. Si l'action d'un médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro n'est pas accessoire à celle du dispositif médical ou du dispositif médical de diagnostic in vitro, le médicament devrait être conforme aux exigences de la présente directive et du règlement (UE) 2026/…[+] compte tenu de son utilisation avec le dispositif médical ou le dispositif médical de diagnostic in vitro, sans préjudice des exigences spécifiques du règlement (UE) 2017/745 ou (UE) 2017/746, selon le cas.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(102) Pour les associations intégrales d'un médicament et d'un dispositif médical, les médicaments s'employant exclusivement avec des dispositifs médicaux ou avec des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et les associations d'un médicament et d'un produit autre qu'un dispositif médical, les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, devraient 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 ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro dont l'action n'est pas accessoire à celle du dispositif médical ou du dispositif médical de diagnostic in vitro, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché devrait également fournir, à la demande des autorités compétentes des États membres ou de l'Agence, selon le cas, toute information supplémentaire relative au dispositif médical ou au dispositif médical de diagnostic in vitro, 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 (UE) 2026/…[+].

(103) En ce qui concerne les associations intégrales d'un médicament et d'un dispositif médical ainsi que les associations 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 aux exigences de la présente directive et du règlement (UE) 2026/…[+], ainsi qu'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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

(105) 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 devraient pouvoir 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 permettant de fournir ces informations en tant que de besoin afin de garantir la qualité, la sécurité ou l'efficacité des médicaments.

(106) 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, tels que les médicaments biologiques, les médicaments biosimilaires, les médicaments de thérapie innovante et, à l'avenir, les phagothérapies. Ces catégories de produits nécessitent, dans certains cas, 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 en vertu d'une habilitation de la Commission guidée par la contribution scientifique de l'Agence.

(107) Les adaptations requises pour certains médicaments ou catégories de médicaments peuvent impliquer des exigences spécifiques et des adaptations techniques ciblées des exigences par rapport aux médicaments types. 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 et d'exigences sur mesure en matière de bonnes pratiques de fabrication adaptés, ainsi que de méthodes de contrôle supplémentaires avant et pendant l'administration et l'utilisation de ces médicaments. Ces adaptations ne devraient toutefois pas aller au-delà de ce qui est nécessaire pour atteindre l'objectif d'adaptation aux méthodes ou caractéristiques spécifiques liées au médicament concerné ou à la catégorie de médicaments concernée.

(108) Afin d'améliorer la préparation et la capacité de réaction face aux menaces sanitaires, en particulier face à l'émergence de la résistance aux antimicrobiens, des cadres adaptés pourraient se révéler utiles pour faciliter des modifications rapides de la composition des antimicrobiens afin de préserver leur efficacité. L'utilisation de plateformes établies permettrait une adaptation efficace et rapide de ces médicaments au contexte clinique.

(109) 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 des évaluations des substances actives chimiques des médicaments, les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché devraient pouvoir s'appuyer sur un certificat du dossier permanent de la substance active ou sur un certificat de conformité à la 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 devrait pouvoir 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 autre certificat du dossier permanent de la substance active. Lorsqu'un certificat de conformité à une monographie de la Pharmacopée européenne ou un certificat du dossier permanent de la substance active est utilisé dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché, il devrait être possible de fournir des données supplémentaires de qualité qui ne sont pas couvertes par ces processus, dans le cadre du dossier d'autorisation de mise sur le marché, afin de démontrer la conformité de la substance active dans le contexte de son utilisation prévue dans le médicament. 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 de qualité supplémentaires , 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 précurseurs radiopharmaceutiques et d'intermédiaires de substances actives nouveaux, lorsque l'intermédiaire est une substance active chimique en soi ou utilisée en association avec une substance biologique.

(110) La notion de dossier permanent de la technologie de plateforme permet de s'appuyer sur des données englobant des aspects de la qualité et des informations cliniques et non cliniques qui ont été évaluées préalablement dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Les technologies de plateformes comprennent, sans toutefois s'y limiter, les systèmes de vecteurs viraux et bactériens, les méthodes recombinantes à base de protéines, les séquences d'acide nucléique, les vecteurs viraux et bactériens et les approches de la biologie de synthèse comme les oligonucléotides et l'ARNm. Le dossier permanent de la technologie de plateforme qui documente la technologie de plateforme devrait être certifié par l'Agence afin de permettre de futures utilisations. Dans le cadre des demandes d'autorisations de mise sur le marché, les produits développés et fabriqués en utilisant des dossiers permanents d'une technologie de plateforme doivent être axés sur l'adaptation de la plateforme afin de tenir compte des caractéristiques spécifiques du médicament concerné. Cette méthode évite la répétition des évaluations et réduit au minimum la répétition des études, rationalisant ainsi les processus de développement et d'évaluation réglementaire des médicaments. Une exigence fondamentale pour l'application effective de la technologie de plateforme est la présence d'un ensemble de données commun qui reste applicable à tous les médicaments utilisant la même technologie. Pour justifier l'utilisation d'un dossier permanent de la technologie de plateforme, les demandeurs sont tenus de démontrer l'applicabilité de l'ensemble de données commun, d'étayer la plateforme de développement et de fabrication et de fournir une justification scientifique qui souligne la pertinence des données de la plateforme pour le médicament en question. Si le propriétaire d'un dossier permanent de la technologie de plateforme et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent ne sont pas nécessairement les mêmes, par exemple, certaines technologies de plateformes peuvent provenir de la recherche et du développement universitaires, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui s'appuie sur un dossier permanent de la technologie de plateforme devrait conserver l'entière responsabilité de son autorisation de mise sur le marché, y compris des parties couvertes par le dossier permanent.

(111) 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.

(112) Il devrait être possible de modifier les termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament après que celle-ci a été octroyée. Si les éléments essentiels d'une modification sont définis dans la présente directive, la Commission devrait être habilitée à compléter ces éléments 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 des États membres n'aient pas à supporter une charge administrative inutile.

(113) Les autorités compétentes des États membres devraient avoir le pouvoir d'évaluer les données probantes supplémentaires susceptibles d'avoir une incidence sur le rapport bénéfice/risque des médicaments, au-delà de ce qui est fourni par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Lorsque cela se justifie, les autorités compétentes des États membres devraient pouvoir recommander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il modifie les termes de son autorisation de mise sur le marché.

(114) 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 de mise sur le marché 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 analyser ces données. Sur cette base, les autorités compétentes des États membres devraient prendre l'initiative de recommander que le résumé des caractéristiques du produit soit mis à jour lorsque de nouvelles données en matière d'efficacité ou de sécurité ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament.

(115) L'accès aux données d'un patient déterminé issues d'études cliniques dans un format structuré permettant des analyses statistiques peut aider les régulateurs à comprendre les données probantes fournies et 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 des évaluations du rapport bénéfice/risque fondées 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, si nécessaire, ces données dans le cadre de l'évaluation des demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché et des demandes introduites après une autorisation de mise sur le marché. Étant donné le caractère sensible des données de santé, les autorités compétentes devraient garantir les opérations de traitement de ces données et veiller à ce qu'elles respectent les principes en matière de 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. Lorsque le traitement de données à caractère personnel est nécessaire aux fins de la présente directive, ce traitement devrait être effectué conformément au droit de l'Union relatif à la protection des données à caractère personnel. Tout traitement de données à caractère personnel auquel il est procédé en vertu de la présente directive devrait être effectué conformément aux règlements (UE) 2016/679[35] et (UE) 2018/1725[36] du Parlement européen et du Conseil.

---

[35] 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj).

[36] 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) n° 45/2001 et la décision n° 1247/2002/CE (JO L 295 du 21.11.2018, p. 39, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2018/1725/oj).

(116) 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.

(117) Afin de garantir la sécurité continue des médicaments en cours d’utilisation, les systèmes de pharmacovigilance de l'Union sont constamment adaptés pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

(118) Il convient de 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.

(119) L'utilisation croissante 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 le partage de ces informations. Afin de simplifier la notification des effets indésirables suspectés, il convient que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les États membres ne notifient ces effets qu'à la base de données et au réseau de traitement de données de pharmacovigilance de l'Union visés dans le règlement (UE) 2026/…[+] (ci-après dénommés "base de données Eudravigilance"). La base de données Eudravigilance disposera des outils lui permettant de transmettre immédiatement les notifications sur des effets indésirables suspectés provenant des titulaires des autorisations de mise sur le marché aux États membres sur le territoire desquels les effets sont survenus. Il devrait être possible pour l'Agence, en consultation avec la Commission, les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, d'élaborer et de publier un guide détaillé concernant la surveillance des bases de données pertinentes sur les effets indésirables tenues à jour en dehors de l'Union et l'introduction d'informations pertinentes provenant de ces bases de données dans la base de données Eudravigilance.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(120) Les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient mettre en œuvre un système de pharmacovigilance en vue de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, y compris des informations sur les effets indésirables suspectés en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que lors d'une utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris en cas d'utilisation hors résumé des caractéristiques du produit, de surdosage, d'usage anormal, d'abus de médicaments et d'erreurs médicamenteuses de la part des patients et des professionnels de santé. Les erreurs dans la prescription, la délivrance, le stockage, la préparation et l'administration d'un médicament sont des types courants d'erreurs médicamenteuses. Les effets indésirables suspectés devraient être enregistrés et notifiés par les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché à la base de données Eudravigilance pour la surveillance de la sécurité des médicaments. Les notifications devraient faire partie de l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque des médicaments. Des résumés des données pertinentes pour le rapport bénéfice/risque devraient figurer dans les rapports périodiques actualisés de sécurité. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient également enregistrer et communiquer des informations sur les effets indésirables survenant dans le cadre d'études postautorisation, y compris d'études postautorisation portant sur des populations spécifiques telles que les enfants, aux fins de l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

(121) Il est de l'intérêt de l'Union de veiller à la cohérence des systèmes de pharmacovigilance dont relèvent, d'une part, les médicaments autorisés en application de la procédure centralisée et, d'autre part, ceux autorisés en application d’autres procédures.

(122) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient être proactivement responsables de la pharmacovigilance constante des médicaments qu'ils mettent sur le marché, y compris pendant une durée appropriée après le retrait ou la révocation de l'autorisation de mise sur le marché.

(123) 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[37] et est limitée aux colorants autorisés conformément au règlement (CE) nº 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil[38], dont les spécifications sont définies dans le règlement (UE) nº 231/2012 de la Commission[39]. L'utilisation d'excipients autres que des colorants dans les médicaments est soumise aux règles de l'Union relatives aux médicaments et est évaluée dans le cadre de l'établissement du profil global bénéfice/risque d'un médicament.

(124) 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 aussi de prévoir une évaluation spécifique pour l'utilisation d'un colorant dans les médicaments lorsqu'un additif alimentaire est retiré de la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés. Par conséquent, dans ce cas précis, l'Agence devrait procéder à sa propre évaluation de l'utilisation du colorant concerné dans les médicaments, en tenant compte de l'avis de l'Autorité européenne de sécurité des aliments et des données scientifiques probantes qui le sous-tendent, ainsi que de toute donnée scientifique probante supplémentaire, et en accordant une attention particulière à l'utilisation du colorant concerné dans les médicaments. L'Agence devrait également être responsable du suivi de toute donnée scientifique probante concernant les colorants conservés pour un usage médical spécifique uniquement. Par conséquent, il y a lieu d'abroger la directive 2009/35/CE.

---

37 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2009/35/oj).

38 Règlement (CE) n° 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj).

39 Règlement (UE) n° 231/2012 de la Commission du 9 mars 2012 établissant les spécifications des additifs alimentaires énumérés aux annexes II et III du règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil (JO L 83 du 22.3.2012, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj).

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

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

(127) Les autorisations de fabrication et de distribution en gros doivent être soumises à certaines conditions 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.

(128) Il convient de veiller à ce 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.

(129) Il peut y avoir des cas dans lesquels les activités de fabrication, y compris les essais, de médicaments doivent avoir lieu sur des sites qui se trouvent à proximité des patients, compte tenu des propriétés spécifiques du médicament ainsi que de considérations liées à sa qualité, à sa sécurité et à son efficacité, par exemple pour ce qui est des médicaments de thérapie innovante à courte durée de conservation, ou lorsque la proximité avec le patient traité ou la personnalisation d'un médicament à l'intention d'un patient déterminé présente un avantage pour celui-ci. Dans ces cas, il peut être nécessaire de décentraliser la fabrication sur plusieurs sites afin que les médicaments parviennent aux patients dans toute l'Union. Le recours à la fabrication décentralisée devrait être autorisé, le cas échéant, par l'autorité compétente de l'État membre ou par l'Agence lors de la procédure d'autorisation de mise sur le marché. Lorsque les étapes de fabrication sont décentralisées, elles devraient être effectuées sous la responsabilité de la personne qualifiée d'un site central autorisé. Les sites décentralisés ne devraient pas être tenus d'obtenir une autorisation de fabrication distincte de celle octroyée au site central concerné, mais devraient être enregistrés par l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le site décentralisé est situé et surveillé par cette autorité. Dans le cas de médicaments contenant des SoHO, consistant en de telles substances ou dérivés de telles substances, les sites décentralisés devraient être enregistrés en tant qu'entités SoHO telles qu'elles sont définies dans le règlement (UE) 2024/1938 et conformément audit règlement pour les activités d'examen des donneurs et d'évaluation de leur admissibilité, de contrôle des donneurs et de prélèvement, le cas échéant. En ce qui concerne les sites décentralisés relevant du champ d'application de la présente directive et exerçant des activités couvertes par d'autres actes juridiques de l'Union, afin d'assurer leur bon fonctionnement, les autorités compétentes des États membres qui assurent la surveillance du site central et des sites décentralisés devraient coopérer et échanger des informations avec les autorités chargées de la surveillance de ces activités en vertu d'autres actes juridiques de l'Union. Cette coopération devrait, le cas échéant, porter sur la coordination des activités d'autorisation, d'enregistrement et de surveillance, y compris les inspections conjointes, liées au site central et aux sites décentralisés, dans le but de garantir l'efficacité de ces activités.

(130) 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 des bonnes pratiques de fabrication concernant ces médicaments.

(131) 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. 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. Les autorités compétentes des États membres devraient avoir la possibilité de s'appuyer sur les résultats des inspections effectuées par des autorités réglementaires de confiance n'appartenant pas à l'Union. Afin d'assurer l'efficacité des inspections, les autorités compétentes devraient aussi avoir la possibilité d'effectuer des inspections conjointes et, le cas échéant, des inspections inopinées.

(132) 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 d'une suspicion de non-conformité, par exemple dans le contexte de l'octroi d'autorisations de fabrication.

(133) 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 doit vérifier, 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 cas échéant, le risque d'encéphalopathie spongiforme transmissible. Elle doit également vérifier 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 du Conseil de l'Europe ou par l'État membre participant à l'inspection.

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

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

(136) En ce qui concerne la délivrance de médicaments au public, toute personne qui se déplace dans l'Union a 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 d’obtenir une quantité raisonnable de médicaments d’un autre État membre, lorsque ces médicaments sont destinés à son usage personnel.

(137) En vertu du règlement (UE) 2026/…[+], certains médicaments font l'objet d'une autorisation centralisée de mise sur le marché. Dans ce contexte, il est nécessaire d'établir le statut de prescription des médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché. Par conséquent, il importe de fixer les critères sur la base desquels les décisions de l'Union seront prises.

(138) Il convient aussi d'harmoniser les principes de base applicables au statut de prescription des médicaments dans l'Union ou dans l'État membre concerné, tout en prenant comme point de départ les principes déjà établis en la matière par le Conseil de l'Europe ainsi que les travaux d'harmonisation réalisés dans le cadre de la convention unique des Nations unies de 1961 sur les stupéfiants et la convention des Nations unies de 1971 sur les substances psychotropes.

(139) De nombreuses opérations de distribution en gros de médicaments peuvent couvrir simultanément plusieurs États membres.

(140) 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 leur 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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(141) Toute personne qui participe à la distribution en gros de médicaments devrait être titulaire d'une autorisation spéciale. Il convient de dispenser de cette autorisation spéciale les pharmaciens et les autres personnes autorisées 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 autres personnes autorisées à délivrer des médicaments au public conservent des registres indiquant les transactions portant sur les médicaments reçus.

(142) Certains États membres imposent certaines obligations de service public aux distributeurs en gros qui fournissent des médicaments aux pharmaciens et aux autres personnes autorisées à délivrer des médicaments au public. Ces États membres devraient pouvoir continuer à imposer ces obligations aux distributeurs en gros établis sur leur territoire. Ils devraient aussi pouvoir les imposer aux titulaires d'une autorisation de distribution en gros octroyée par un autre État membre à condition de n'imposer aucune obligation plus stricte que celles qu'ils imposent à leurs propres distributeurs en gros et à condition que ces obligations puissent être considérées comme justifiées pour des raisons de protection de la santé publique et qu’elles soient proportionnées par rapport à cet objectif de protection.

(143) Des règles devraient être établies concernant le mode de présentation de l'étiquetage et de la notice. La notice devrait être accessible, facilement lisible et clairement compréhensible par les utilisateurs, y compris en particulier les groupes de patients cibles, et indélébile. Les choix de conception devraient privilégier la fonctionnalité et la lisibilité, plutôt que l'esthétique.

(144) Les dispositions relatives à l'information fournie aux utilisateurs 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.

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

(146) L'utilisation de possibilités électroniques et technologiques pour les notices autres que la version papier peut faciliter l'accès aux médicaments et la distribution des médicaments. Elle devrait toujours garantir une qualité d'information égale à tous les patients par rapport à la version papier des informations sur le produit. Elle peut en outre permettre d'autres formes de transmission de ces informations aux personnes souffrant de déficiences sensorielles, par exemple par des moyens audiovisuels ou autres.

(147) Les États membres n'ont pas les mêmes niveaux d'habileté numérique et d'accès à l'internet. Par ailleurs, les besoins des patients et des professionnels de santé peuvent différer. Par conséquent, il est nécessaire que les États membres disposent d'une marge de manœuvre en ce qui concerne l'adoption de mesures permettant que les notices soient mises exclusivement à disposition en version électronique pour des catégories de médicaments spécifiques ou pour tous les médicaments, 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 le produit sont facilement accessibles à tous les patients. Les États membres devraient, le cas échéant, envisager d’autoriser que les notices soient mises à disposition exclusivement en version électronique, tout en garantissant le plein respect des règles relatives à la protection des données à caractère personnel, notamment du règlement (UE) 2016/679, et ils devraient empêcher l'identification, le profilage ou le suivi des personnes et respecter les normes harmonisées élaborées au niveau de l'Union.

(148) Si les États membres décident que la notice devrait être mise à disposition exclusivement en version électronique, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés devraient veiller à ce qu'une version papier de la notice soit mise à la disposition des patients sur demande et gratuitement. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient aussi veiller au respect de l'ensemble des spécifications, normes et formats communs spécifiés par les actes d'exécution et orientations pertinents et à ce que les informations au format numérique soient facilement accessibles à tous les patients, par exemple en ajoutant sur l'emballage extérieur du produit un élément lisible numériquement, par exemple un code QR, un code Datamatrix, un code-barres ou toute autre technologie appropriée qui orienterait le patient vers la version électronique de la notice d'une manière simple, conviviale et efficace.

(149) L'utilisation d'emballages multinationaux qui sont également multilingues peut être un moyen d'améliorer l'accès aux médicaments, en particulier pour les marchés de petite taille et dans les situations d'urgence de santé publique. Lorsque de tels emballages sont utilisés, il devrait être possible pour les États membres d’ autoriser également l'utilisation, dans l'étiquetage et la notice, d'une langue officielle de l'Union communément comprise dans les États membres où l'emballage multinational qui est également multilingue est mis sur le marché.

(150) La sécurité de l'approvisionnement à Malte continue d'être entravée par la faible disponibilité de médicaments contenant des notices dans les langues officielles de cet État membre. Pour cette raison, il convient de permettre aux autorités compétentes de Malte de maintenir en vigueur les autorisations de mise sur le marché qui ont été octroyées, prolongées ou maintenues conformément à l'article 126 *quater* de la directive 2001/83/CE et qui sont valables au moment de l'entrée en vigueur de la présente directive jusqu'à ce que les règles relatives aux informations électroniques sur le produit deviennent applicables dans tous les États membres, compte tenu également de l'application différée de ces règles pour les médicaments déjà mis sur le marché.

(151) Afin de garantir un niveau élevé de transparence du soutien public à la recherche et au développement de médicaments, déclarer toute contribution publique au développement d'un médicament particulier devrait être exigée pour tous les médicaments. Toutefois, compte tenu de la difficulté pratique de déterminer comment les instruments de financement public indirect, tels que les avantages fiscaux, ont soutenu un médicament particulier, l'obligation de déclaration ne devrait concerner que le soutien financier public direct, tel que les subventions directes ou les contrats, reçu de toute autorité publique, tout organisme financé par des fonds publics, toute organisation philanthropique ou tout fonds ou organisation à but non lucratif. 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 en ce qui concerne tout soutien financier direct reçu de toute autorité publique ou tout organisme financé par des fonds publics, toute organisation philanthropique ou tout fonds ou organisation à but non lucratif pour mener des activités de recherche et de développement de médicaments.

(152) Afin de garantir l'exactitude des informations relatives au soutien financier public mises à la disposition du public par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ces informations devraient faire l'objet d'un contrôle par un auditeur externe indépendant.

(153) Afin de garantir que toute contribution publique au développement d'un médicament particulier fait l'objet d'une communication harmonisée et cohérente, la Commission devrait adopter des actes d'exécution pour établir 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.

(154) 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[40] ou de la directive 2005/29/CE du Parlement européen et du Conseil[41]. 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.

---

40 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2006/114/oj).

41 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2005/29/oj).

(155) La publicité pour les médicaments, y compris pour des médicaments non soumis à prescription médicale, 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 en mesure 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[42]. Des échantillons gratuits de médicaments devraient pouvoir être fournis, sous certaines conditions restrictives, aux personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments, afin qu'elles puissent se familiariser avec les nouveaux médicaments et acquérir une expérience de leur utilisation.

[42] 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/13/oj).

(156) 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 elle est fondée sur des informations qui sont étayées objectivement dans les résumés des caractéristiques des produits des médicaments concernés. Cette interdiction s'applique à tout médicament, y compris les médicaments biosimilaires, de sorte qu'il serait trompeur de suggérer dans la publicité qu'un médicament biosimilaire ne serait pas interchangeable avec le médicament biologique d'origine ou un autre médicament biosimilaire similaire au même médicament biologique d'origine. Des règles strictes supplémentaires concernant la publicité négative et comparative pour des médicaments concurrents devraient viser à interdire les allégations susceptibles d'induire en erreur les personnes habilitées à les prescrire, les administrer ou les délivrer.

(157) 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 renvoient à des médicaments non spécifiés.

(158) 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.

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

(160) Une incitation, même minime, peut entraîner des décisions biaisées en ce qui concerne le comportement des médecins en matière de prescription. Par conséquent, afin d'éviter les conflits d'intérêts, en l'absence de règles nationales régissant la divulgation des transferts de valeur, les États membres devraient établir et tenir à jour une liste accessible au public des liens vers les plateformes de divulgation exploitées par des associations professionnelles ou par des titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour la déclaration des transferts de valeur liés aux activités publicitaires.

(161) Les médicaments innovants, les associations médicamenteuses et les autres médicaments développés sont complexes en ce qui concerne leur composition et leur administration. Par conséquent, les personnes qui sont habilitées à les administrer des médicaments, ainsi que les personnes qui sont habilitées à les prescrire, 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, la communication d’informations sur les médicaments soumis à prescription médicale aux les personnes habilitées à administrer ces médicaments est également clairement autorisées.

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

(163) Afin d'éviter le gaspillage, de réduire la charge pesant sur l'environnement, d'atténuer les pénuries et de réaliser des économies de coûts, il est possible d'autoriser la remise en circulation des médicaments, dans des conditions strictes. Par la pratique de la remise en circulation, une pharmacie peut reprendre et remettre en circulation un médicament qui a déjà été délivré à un patient. Les États membres devraient veiller à ce que la remise en circulation ne puisse être effectuée que par la même pharmacie que celle qui a initialement délivré le médicament. La pharmacie ne devrait être autorisée à remettre en circulation des médicaments à l'intention d'un patient déterminé nommément désigné que sur la base d'un consentement éclairé. Les médicaments retournés ne devraient pouvoir être remis en circulation qu'après que la pharmacie a vérifié que le médicament concerné n'est pas un médicament falsifié, que la date de péremption n'est pas dépassée et que le médicament a été conservé dans les conditions appropriées. Pour vérifier ces paramètres, des instruments tels qu'un sac inviolable et un enregistreur de données de température peuvent être utilisés. La pharmacie devrait enregistrer le médicament et le destinataire aux fins d'inspections. La remise en circulation pourrait ne pas être réalisable pour tous les médicaments. Les États membres devraient pouvoir recenser et énumérer dans leur législation nationale les médicaments spécifiques qui peuvent être remis en circulation sur leur territoire, tels que les médicaments oncologiques oraux, qui pourraient constituer une catégorie pilote. Les États membres devraient établir des règles relatives à la responsabilité en cas de dommages potentiels résultant de l'utilisation des médicaments qui ont été remis en circulation lorsque ces dommages sont la conséquence d'un manquement à l'obligation de garantir des conditions de stockage ou de transport appropriées entre la délivrance initiale et le retour en pharmacie du médicament, ou d'un manquement à l'obligation de veiller à ce que le médicament remis en circulation n'ait pas été falsifié. La présente disposition ne devrait pas affecter la possibilité pour les États membres de fixer des conditions restrictives supplémentaires pour la remise en circulation des médicaments. Les États membres devraient veiller à ce que la collecte et la remise en circulation des médicaments ne servent pas à obtenir des gains économiques et à permettre la pénétration des médicaments remis en circulation dans la chaîne d'approvisionnement.

(164) 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 nécessaire de prévoir l'obligation de présenter, pour les nouveaux médicaments ou lors du développement d'indications pédiatriques de médicaments déjà autorisés et protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, soit les résultats d'études au sein de la population pédiatrique 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 sont adéquates, il convient que les autorités compétentes responsables de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vérifient si les études réalisées sont conformes au plan d'investigation pédiatrique approuvé et si des dérogations ou des reports éventuels ont été octroyés lors de la validation de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

(165) Afin de fournir aux professionnels de santé et aux patients des informations sur l'utilisation sûre et efficace des médicaments au sein de la population pédiatrique, les résultats des études réalisées conformément à un plan d'investigation pédiatrique, 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 du médicament. Les informations sur les dérogations devraient également figurer dans les informations sur le produit. Lorsque toutes les mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique ont été respectées, mention devrait en être faite dans l'autorisation de mise sur le marché, et c'est sur cette base que les entreprises devraient pouvoir obtenir des récompenses.

(166) Les données et informations pertinentes recueillies dans le cadre d'études cliniques réalisées 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'éventuelles modifications des autorisations de mise sur le marché existantes.

(167) Afin d'assurer des conditions uniformes d'exécution de la présente directive, il convient de conférer des compétences d'exécution à la Commission afin de: fixer les détails de la demande d'autorisation d'exemption hospitalière, préciser le contenu et le format de la collecte et de la communication des données relatives aux MTI préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière, fixer les modalités pratiques d'échange de connaissances entre les titulaires d'une autorisation d'exemption hospitalière et les modalités concernant la préparation et l'utilisation de MTI dans le cadre d'une exemption hospitalière, de façon ponctuelle; établir le contenu et le format de la demande de recours à la fabrication décentralisée et donner des précisions sur son application; établir une liste des colorants dont l'utilisation est autorisée dans les médicaments autres que ceux figurant sur la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés et adopter des décisions indiquant si un colorant doit être ajouté à ladite liste; adopter des décisions sur des demandes, après avoir reçu l'avis du comité des médicaments à usage humain ou la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination, selon le cas, et après avoir obtenu l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain, en particulier en cas de positions divergentes des États membres dans le cadre d'une procédure décentralisée ou d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou en ce qui concerne l'harmonisation du résumé des caractéristiques d'un produit, en cas de décisions divergentes des États membres concernant une autorisation nationale de mise sur le marché, sa modification, sa suspension ou sa révocation ou le résumé des caractéristiques du produit, ou en cas de positions divergentes des États membres dans le cadre de la saisine dans l'intérêt de l'Union, de la procédure d'urgence de l'Union ou de la procédure applicable aux mesures réglementaires prises sur la base des rapports périodiques actualisés de sécurité ou à la suite de la soumission d'un rapport final d'étude sur une étude de sécurité postautorisation non interventionnelle; définir les principes et le format applicables aux informations à communiquer en ce qui concerne le soutien financier public reçu;

établir des normes et des formats communs pour la version électronique de la notice, le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage, établir des critères applicables à la fourniture de ces informations sur le produit au moyen de plateformes et de services numériques sécurisés, ainsi qu'à la mise à disposition, l'établissement, la gestion et l'accessibilité de ces plateformes et services numériques, établir les procédures pour valider la version électronique de la notice et les mettre à la disposition des patients, préciser les informations figurant sur l'emballage relatives à la manière d'accéder à la version électronique de la notice et préciser les modalités d'insertion du symbole mondial de la résistance aux antimicrobiens communément reconnu dans la notice et des informations sur la résistance aux antimicrobiens et sur l'importance d'une utilisation et d'une élimination appropriées des antimicrobiens; harmoniser l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par la présente directive en fixant le contenu et les règles de gestion du dossier permanent du système de pharmacovigilance, les exigences minimales du système de qualité pour l'exécution des activités de pharmacovigilance et les règles relatives à l'utilisation d'une terminologie, de formats et de normes convenus sur le plan international pour l'exécution de telles activités, les exigences minimales pour la surveillance des informations dans la base de données Eudravigilance, le format et le contenu de la transmission par voie électronique des effets indésirables suspectés et le format et le contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité et des plans de gestion des risques, le format des protocoles, résumés et rapports finals d'étude pour les études de sécurité postautorisation non interventionnelles; 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; inscrire un pays tiers sur une liste après avoir évalué son cadre réglementaire applicable aux substances actives exportées vers l'Union et appliquer les exigences pertinentes; et préciser le design du logo commun ainsi que les exigences techniques, électroniques et cryptographiques permettant la vérification de l'authenticité du logo commun, qui doit être clairement affiché sur les sites internet offrant à la vente à distance des médicaments au public. Ces compétences devraient être exercées conformément au règlement (UE) nº 182/2011 du Parlement européen et du Conseil[43].

[43] Règlement (UE) n° 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2011/182/oj).

(168) En raison de la nécessité de réduire les délai global nécessaire pour autoriser les médicaments, le délai entre l'avis du comité des médicaments à usage humain et toute décision finale 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.

(169) Sur la base de l'avis du comité des médicaments à usage humain, la Commission devrait adopter un projet de décision concernant la saisine ou la demande concernée. Dans des cas dûment justifiés, il devrait être possible pour la Commission de renvoyer l'avis du comité des médicaments à usage humain ou la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination à l'Agence ou au groupe de coordination, selon le cas, pour un examen plus approfondi. Le projet de décision de la Commission peut s'écarter de l'avis du comité des médicaments à usage humain. La Commission devrait adopter sa décision finale par voie d'actes d'exécution après avoir obtenu l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain. Compte tenu de la nécessité de mettre rapidement les médicaments à la disposition des patients, il convient de noter que le président du comité permanent des médicaments à usage humain doit utiliser 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'excèdent pas 10 jours civils.

(170) Le pouvoir d’adopter des actes conformément à l’article 290 du traité sur le fonctionnement de l’Union européenne est délégué à la commission pour adopter toute modification nécessaire de l'annexe II afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques; modifier les annexes I à VI afin de les adapter aux progrès scientifiques et techniques et modifier les exigences en matière d’ERE en ce qui concerne l’obligation d’indiquer si le médicament ou l'un de ses ingrédients ou composants est un agent endocrinien actif ou a été affecté à l’une des classes de danger visées dans la présente directive, l’obligation d’inclure dans l’ERE des mesures d'atténuation des risques visant à éviter ou à limiter les émissions dans l’environnement des ingrédients et des composants de médicaments répertoriés comme polluants dans une législation spécifique de l’UE et d’expliquer la manière dont ces mesures peuvent permettre de faire face aux risques pour l'environnement détectés, l’obligation d’inclure dans l’ERE une évaluation du risque de sélection de la résistance aux antimicrobiens dans l'environnement du fait de la chaîne de fabrication et d'approvisionnement ainsi que de l'utilisation et de l'élimination de l'antimicrobien et l’obligation de mettre à jour l’ERE en y incluant toute information pertinente, y compris des informations pertinentes provenant de la surveillance de l'environnement, d'études d'écotoxicité et d'évaluations des risques au titre d'autres actes juridiques de l'Union ainsi que des données relatives à l'exposition environnementale ou, pour des ERE spécifiques, en y incluant des informations qui ont été constatées comme manquantes concernant des médicaments potentiellement nocifs pour l'environnement; modifier la liste des mentions d’étiquetage figurant à l’annexe IV afin de tenir compte des progrès scientifiques ou techniques ou des besoins des patients; modifier la liste des médicaments et des catégories de médicaments figurant à l’annexe VII afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques; modifier certaines définitions pour tenir compte des progrès techniques et scientifiques et en prenant en considération les définitions convenues au niveau de l'Union et au niveau international, sans modifier le champ d'application des définitions; et modifier les exigences concernant le degré de dilution d’un médicament homéopathique pour garantir sa sécurité telles qu’elles sont prévues dans la présente directive pour tenir compte des progrès scientifiques.

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 du 13 avril 2016 "Mieux légiférer". En particulier, pour assurer leur égale participation à la préparation des actes délégués, le Parlement européen et le Conseil reçoivent tous les documents au même moment que les experts des États membres, et leurs experts ont systématiquement accès aux réunions des groupes d'experts de la Commission traitant de la préparation des actes délégués.

(171) Le pouvoir d'adopter des actes conformément à l'article 290 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne est délégué à la Commission pour compléter certains éléments non essentiels de la présente directive, afin de: préciser le contenu et le format des monographies ERE, les procédures d'adoption et de mise à jour des monographies ERE, les procédures pour la fourniture des informations, des études et des données, les critères fondés sur les risques pour la sélection et la hiérarchisation des substances actives en ce qui concerne les monographies ERE et l'utilisation des monographies ERE dans le cadre des nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à l'appui de l'ERE pour ces médicaments; apporter des précisions sur 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; apporter des précisions sur les dossiers permanents de qualité 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 qualité, la publication de ces certificats, la procédure de modification du dossier permanent de qualité et de son certificat, et l'accès au dossier permanent de qualité supplémentaire et à son rapport d'évaluation; identifier les substances auxquelles s'appliquent les dispositions relatives au dossier permanent de qualité supplémentaire; déterminer les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être requises; établir le cadre adapté pour les médicaments et les catégories de médicaments énumérés à l'annexe VII, ainsi que la documentation à soumettre à cet égard; établir une liste réduite de mentions d'étiquetage obligatoires, décrites à l'annexe IV, qui doivent figurer sur l'emballage extérieur des emballages multinationaux qui sont également multilingues; fixer des règles détaillées concernant les dispositifs de sécurité visés à l'annexe IV en établissant les caractéristiques et spécifications techniques de l'identifiant unique des dispositifs de sécurité permettant de vérifier l'authenticité des médicaments et d'identifier les boîtes individuelles et en établissant les listes de médicaments ou de catégories de médicaments soumis à prescription médicale qui ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité ceux qui ne sont pas soumis à prescription médicale et qui doivent en être dotés;

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 modifications; préciser les critères à prendre en considération et les vérifications à effectuer lors de l'évaluation du caractère potentiellement falsifié des médicaments; préciser la notification annuelle à adresser par la personne qualifiée à l'autorité compétente de l'État membre où est situé un site décentralisé, en ce qui concerne l'inventaire des modifications qui ont eu lieu concernant les informations fournies dans le formulaire d'enregistrement relatif à ce site décentralisé; préciser les principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution applicables aux médicaments et aux substances actives, de manière cohérente avec les autres principes de bonnes pratiques établis au titre de tout autre cadre juridique de l'Union, et les règles applicables aux excipients en ce qui concerne l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées en tenant 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; et établir les principes applicables au système de surveillance, aux inspections conjointes, à l'échange d'informations et à la coopération en matière de coordination des inspections dans le cadre du système de surveillance et aux autorités réglementaires de confiance n'appartenant pas à l'Union. 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 du 13 avril 2016 "Mieux légiférer". En particulier, pour assurer leur égale participation à la préparation des actes délégués, le Parlement européen et le Conseil reçoivent tous les documents au même moment que les experts des États membres, et leurs experts ont systématiquement accès aux réunions des groupes d'experts de la Commission traitant de la préparation des actes délégués.

(172) La présente directive vise à rendre effectifs le droit d'accéder à la prévention en matière de santé et le droit 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.

(173) Étant donné que les objectifs de la présente directive, à savoir la fixation de règles applicables aux médicaments assurant la protection de la santé publique et de l'environnement ainsi que le fonctionnement du marché intérieur, ne peuvent pas être atteints 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, en raison de leurs effets, l'être mieux au niveau 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 énoncé audit article, la présente directive n'excède pas ce qui est nécessaire pour atteindre ces objectifs.

(174) Le Contrôleur européen de la protection des données a été consulté conformément à l'article 42, paragraphe 1, du règlement (UE) 2018/1725 et a rendu un avis le 19 juin 2023.

(175) Conformément à la déclaration politique commune des États membres et de la Commission du 28 septembre 2011 sur les documents explicatifs[44], les États membres se sont engagés à joindre à la notification de leurs mesures de transposition, dans les cas où cela se justifie, 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:

[44] JO C 369 du 17.12.2011, p. 14.

Chapitre I
Objet, champ d'application et définitions

Article premier
Objet et champ d'application

1. La présente directive fixe 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 surveillance, au contrôle et à l'utilisation des médicaments à usage humain, ainsi qu'à la pharmacovigilance et à la publicité les concernant.

2. La présente directive s'applique aux médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché.

3. Outre les médicaments 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 qui répond à la définition de médicament énoncée dans la présente directive relève également d'une définition énoncée dans un autre acte juridique de l'Union, et qu'il existe un conflit entre les règles qui sont applicables à ce produit au titre de la présente directive et celles qui lui sont applicables au titre de cet autre acte juridique de l'Union, les règles énoncées dans la présente directive prévalent.

5. À l’exception de l’article *2*, la présente directive ne s'applique pas:

a) aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale ou, lorsque le droit national le prévoit, sur instruction écrite d'un médecin, pour satisfaire aux besoins spéciaux d'un patient déterminé (ci-après dénommés " préparations magistrales");

b) aux médicaments préparés en pharmacie selon une pharmacopée et destinés à être délivrés directement aux patients servis par ladite pharmacie (ci-après dénommés "préparations officinales");

Les préparations magistrales ou les préparations officinales ne comprennent pas les médicaments énumérés aux points 1 et 2 de l'annexe I du règlement (UE) 2026/…[+].

6. La présente directive ne s’applique pas:

a) aux médicaments expérimentaux tels qu’ils sont définis à l'article 2, paragraphe 2, point 5), du règlement (UE) nº 536/2014;

b) aux substances d'origine humaine (SoHO), à moins qu'elles ne relèvent de la définition de médicaments de thérapie innovante (MTI) ou de médicaments dérivés de SoHO autres que des MTI.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

7. Sans porter atteinte aux règles énoncées dans le règlement (UE) 2024/1938, y compris en ce qui concerne le principe des dons volontaires et non rémunérés, la présente directive et tous les règlements visés dans la présente directive sont sans préjudice de l'application des législations nationales interdisant ou limitant l'utilisation de de tel ou tel type de SoHO ou de cellules animales, ou la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments contenant de telles substances ou cellules, consistant dans de telles substances ou cellules ou issus de celles-ci pour des motifs non couverts par la présente directive ou lesdits règlements.

Les États membres communiquent ces législations nationales à la Commission.

8. La présente directive n'affecte pas les compétences des autorités des États membres, ni en matière de fixation des prix des médicaments ni en ce qui concerne leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie, sur la base de conditions sanitaires, économiques et sociales.

9. La présente directive n'affecte pas l'application des législations nationales interdisant ou limitant la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments à visée anticonceptionnelle ou abortive.

Les États membres communiquent ces législations nationales à la Commission.

Article 2

Préparations magistrales et préparations officinales

1. Un État membre peut autoriser une pharmacie à fournir des préparations officinales à un hôpital qu'elle approvisionne à la demande de cet hôpital.

Cette fourniture est soumise à l’autorisation de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

2. Lorsque cela est nécessaire afin d'assurer la disponibilité d'une préparation magistrale pour satisfaire les besoins spéciaux de patients déterminés, les États membres peuvent autoriser les pharmacies à préparer des préparations magistrales à l'avance lorsque cela est dûment justifié, sur la base de prescriptions médicales ou d'instructions anticipées, selon le cas, pour ces patients.

En pareils cas, la préparation magistrale est préparée pour maximum,

a) les sept jours suivants; ou

b) lorsque cela est dûment justifié et compte tenu des propriétés du médicament, les trois semaines suivantes.

Les États membres veillent à ce que les pharmacies tiennent un registre des préparations officinales préparées à l'avance conformément au présent paragraphe, y compris des justifications y afférentes, et à ce que la documentation pertinente soit facilement accessible pour inspection.

Article 3

MTI préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière

1. Par dérogation à l'article 1er, paragraphe 1, seul le présent article s'applique aux MTI préparés au sein d'un État membre de façon ponctuelle conformément aux exigences visées au paragraphe 3 et utilisés au sein de cet État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu pour répondre aux besoins d'un patient déterminé (ci-après dénommés "MTI préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière").

2. Les États membres veillent à ce que la fabrication et l'utilisation d'un MTI préparé dans le cadre d'une exemption hospitalière nécessite l'autorisation de l'autorité compétente de l'État membre (ci-après dénommé "autorisation d'exemption hospitalière"). Les États membres notifient cette autorisation, ainsi que les modifications ultérieures de celle-ci, à l'Agence.

La demande d'autorisation d'exemption hospitalière est présentée à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'hôpital est situé.

3. Les États membres veillent à ce que les MTI préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière soient conformes à des exigences équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication et aux exigences en matière de traçabilité des MTI visées, respectivement, à l'article 163 de la présente directive et à l'article 15 du règlement (CE) nº 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil[45], ainsi qu'à des exigences de pharmacovigilance équivalentes à celles prévues au niveau de l'Union en vertu du règlement (UE) 2026/…[+].

4. Les États membres veillent à ce que les données relatives à l'utilisation, à la sécurité et à l'efficacité des MTI préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière, ainsi que toute donnée pertinente spécifiée dans les actes d'exécution visés au paragraphe 7, soient collectées et communiquées par le titulaire de l'autorisation d'exemption hospitalière aux autorités compétentes des États membres au moins une fois par an. Les données sont collectées et communiquées d'une manière structurée et normalisée qui garantit des résultats et des conclusions solides, fiables et comparables.

---

[45] 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. 121, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj).

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Les autorités compétentes des États membres examinent les données et vérifient la conformité des MTI préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière avec les exigences visées au paragraphe 3.

Sur demande, les autorités compétentes des États membres ou l'Agence fournissent des avis scientifiques et réglementaires aux développeurs de MTI pour la préparation et l'utilisation de MTI dans le cadre d'une exemption hospitalière et aux titulaires d'une autorisation d'exemption hospitalière sur la poursuite du développement de leurs MTI et, le cas échéant, aux fins d'obtenir une autorisation de mise sur le marché octroyée par l'Union.

5. Si une autorisation d'exemption hospitalière est révoquée en raison de préoccupations en matière de sécurité ou d'efficacité, l'autorité compétente de l'État membre qui a autorisé l'exemption hospitalière en informe l'Agence. L'Agence informe les autorités compétentes des autres États membres.

6. L'autorité compétente de l'État membre qui a autorisé l'exemption hospitalière transmet chaque année à l'Agence les données relatives à l'utilisation, à la sécurité et à l'efficacité du MTI préparé dans le cadre de l'exemption hospitalière. L'Agence, en collaboration avec les autorités compétentes des États membres et la Commission, met en place et tient à jour un répertoire de ces données, y compris un mécanisme de soumission par voie électronique.

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

a) les détails de la demande d'autorisation d'exemption hospitalière visée au paragraphe 2, deuxième alinéa, y compris les données probantes relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des MTI préparés dans le cadre d'une exemption hospitalière pour l'autorisation et les modifications ultérieures;

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

c) les modalités pratiques d'échange de connaissances entre les titulaires d'une autorisation d'exemption hospitalière au sein d'un même État membre ou dans des États membres différents;

d) les modalités concernant la préparation et l'utilisation de MTI dans le cadre d'une exemption hospitalière, de façon ponctuelle.

Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 217, paragraphe 2.

8. Au plus tard le … [cinq ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive] et tous les cinq ans par la suite, l'Agence présente à la Commission un rapport sur l'expérience acquise dans le cadre des autorisations d'exemption hospitalière. Les rapports sont élaborés sur la base des contributions des États membres et des données visées au paragraphe 4. Les rapports sont mis à la disposition du public.

Article 4

Exemptions dans certaines circonstances

1. Un État membre peut, pour répondre à des besoins spéciaux, prévoir des exemptions aux exigences de la présente directive pour les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée ou à une commande loyale et non sollicitée anticipée, élaborés ou utilisés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à répondre aux besoins spéciaux de patients déterminés sous la responsabilité personnelle directe dudit professionnel de santé agréé. Toutefois, en pareils cas, l'État membre encourage les professionnels de santé et les patients à communiquer à l'autorité compétente de cet État membre les données relatives à la sécurité d'utilisation de ces médicaments, conformément à l'article 100.

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

2. Dans des cas dûment justifiés, lorsqu'un État membre estime que d'autres mesures sont insuffisantes pour garantir la disponibilité de médicaments spécifiques ou d'alternatives appropriées pour les patients dans ledit État membre, il peut autoriser temporairement la préparation et la fourniture de médicaments destinés à:

   a) atténuer ou remédier à une pénurie dans cet État membre;

b) répondre aux besoins spécifiques de patients dans cet État membre dans une situation où une autorisation de mise sur le marché d'un médicament a été retirée à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour des raisons qui ne sont pas liées à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament; ou

c) répondre aux besoins spécifiques de patients dans cet État membre dans une situation où il existe un médicament autorisé dans l'Union mais celui-ci ne possède pas le dosage, la forme pharmaceutique ou la formulation spécifiques nécessaires pour répondre à ces besoins.

Les exemptions visées au présent paragraphe ne s'appliquent que dans la mesure nécessaire pour répondre aux besoins spécifiques de patients dans l'État membre concerné et uniquement lorsque:

a) il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée autorisé dans l'Union; ou

b) une telle alternative existe, mais n'est pas disponible dans cet État membre ou ne peut être fourni conformément au paragraphe 1 du présent article.

En outre, aux fins du premier alinéa, point a), l'exemption ne s'applique que s'il ne peut être remédié à la pénurie dans ledit État membre par des actions coordonnées de l'Union.

L'État membre s'efforce, dans la mesure du possible, de remédier à la pénurie visée au premier alinéa, point a), en appliquant la présente directive et le règlement (UE) 2026/…[+], avant de recourir au présent paragraphe. Des considérations purement financières ne constituent pas des besoins spécifiques permettant de justifier l'application du présent paragraphe.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Pour les médicaments préparés et fournis conformément au présent paragraphe, l'État membre veille à ce que:

a) la préparation du médicament soit approuvée par l'autorité compétente de cet État membre sur la base d'une évaluation du cas et pour des raisons de santé publique;

b) dans le cas d'une pénurie visée au premier alinéa, point a), l'approbation visée au point a) du présent alinéa soit révoquée lorsqu'il est remédié à la pénurie ou lorsque le médicament peut être fourni conformément au paragraphe 1;

c) dans les cas autres que les pénuries visées au premier alinéa, points b) et c), l'approbation visée au point a) du présent alinéa soit limitée dans le temps, la nécessité de l'exemption soit évaluée à des intervalles adéquats et l'approbation soit révoquée dans les meilleurs délais lorsqu'un médicament approprié est autorisé dans l'Union et disponible dans ledit État membre ou si le médicament peut être fourni conformément au paragraphe 1;

d) une surveillance appropriée par l'autorité compétente dudit État membre soit en place et, en particulier, que tout problème concernant la qualité et la sécurité du médicament fasse l'objet d'un suivi et d'une évaluation;

e) l'installation qui prépare le médicament respecte les principes de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 163;

f) la qualité, la sécurité et l'efficacité ainsi que le rapport bénéfice/risque favorable du médicament soient confirmés par l'autorité nationale compétente dudit État membre;

g) le médicament soit délivré aux patients sous la surveillance d'un professionnel de santé agréé.

3. Les États membres peuvent temporairement prévoir des exemptions aux exigences de la présente directive pour les médicaments fabriqués et fournis exclusivement aux forces armées à des fins militaires ou de défense et préparés sous la responsabilité de l'autorité nationale compétente en matière militaire ou de défense sur la base de monographies nationales pour la fabrication et l'évaluation de la qualité de ces médicaments.

4. Sans préjudice de l'article 30 du règlement (UE) 2026/…[+], 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.

5. Les États membres garantissent que, indépendamment du fait qu'une autorisation nationale ou centralisée de mise sur le marché ait été octroyée, la responsabilité civile ou administrative du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des fabricants et des professionnels de 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 d'un État membre 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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. La responsabilité du fait des produits défectueux, prévue par la directive (UE) 2024/2853 du Parlement européen et du Conseil[46], n'est pas affectée par le paragraphe 5 du présent article.

Article 5

Définitions

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

1) "médicament" ou "médicament à usage humain":

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

b) toute substance ou composition 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, pouvant être:

a) humaine, telle que les tissus et cellules humains, le sang humain, les sécrétions humaines et les produits dérivés du sang humain;

[46] Directive (UE) 2024/2853 du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2024 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux et abrogeant la directive 85/374/CEE du Conseil (JO L, 2024/2853 du 18.11.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2024/2853/oj).

b) animale, telle que les animaux entiers, les organes et parties d'organes animaux, les tissus et cellules animaux, les sécrétions animales, les toxines animales, les substances animales obtenues par extraction, le sang animal et les produits dérivés du sang animal;

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

d) chimique, telle que les éléments chimiques, les matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse;

e) micro-organique, telle que les bactéries, les virus et les protozoaires;

f) fongique, telle que 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'il est utilisé pour sa production, devient un composant actif dudit 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) "produit intermédiaire": toute matière partiellement transformée qui doit subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un médicament en vrac ou un médicament fini;

6) "excipient": tout ingrédient d'un médicament, autre qu'une substance active;

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

8) "médicament de thérapie innovante" ou "MTI": un médicament de thérapie innovante tel qu'il est défini à l'article 2, paragraphe 1, point a), du règlement (CE) nº 1394/2007;

9) "médicament combiné de thérapie innovante" ou «MTI combiné»: un médicament combiné de thérapie innovante tel qu'il est défini à l'article 2, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) nº 1394/2007, y compris lorsqu'un médicament de thérapie génique fait partie du médicament combiné de thérapie innovante;

10) "médicament allergène": tout médicament destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un allergène;

11) "non clinique", en ce qui concerne une étude ou un essai: une étude ou un essai auxquels il est procédé in vitro, ex vivo, in silico ou in chemico, ou un essai in vivo non humain lié à l'étude de la sécurité et de l'efficacité d'un médicament, tels que les essais simples et complexes fondés 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 ou encore des essais sur animaux;

12) "médicament de référence": un médicament qui est ou a été autorisé par un État membre ou par la Commission au titre de l'article 6, conformément à l'article 7;

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 à partir d'une source biologique ou en est extraite et qui, en raison de sa complexité, de sa caractérisation et de la détermination de sa qualité, peut nécessiter une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques, parallèlement à la stratégie de contrôle qui lui est applicable;

15) "médicament biosimilaire": un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence et qui a le même dosage, la même forme pharmaceutique et la même voie d'administration;

16) "lettre d'accès": un document original, signé par le propriétaire des données ou par son représentant, donnant l'autorisation à l'autorité compétente de l'État membre ou à l'Agence, selon le cas, ou à la Commission d'utiliser ces données au profit d'un tiers aux fins de la présente directive;

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

18) "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;

19) "médicament radiopharmaceutique": tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs), incorporés à des fins thérapeutiques;

20) "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;

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

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

23) "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, les antifongiques et les antiprotozoaires;

24) "résistance aux antimicrobiens": l'aptitude d'un micro-organisme à survivre ou à se développer en présence d'une concentration d'un agent antimicrobien qui est habituellement suffisante, ou qui était auparavant suffisante, pour inhiber le développement de ce micro-organisme ou tuer ce micro-organisme;

25) "association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical": l'association d'un médicament et d'un dispositif médical lorsque:

    a) les deux forment un produit intégral et l'action du médicament est principale 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 qui est destiné à être exclusivement utilisé dans l'association donnée, et le dispositif médical n'est pas réutilisable;

26) "médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro": un médicament présenté dans un conditionnement avec un dispositif médical ou destiné à être utilisé avec un dispositif médical spécifique ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro, et référencé dans le résumé des caractéristiques du produit;

27) "association d'un médicament et d'un produit autre qu'un dispositif médical": une association spécifique d'un médicament et d'un produit autre qu'un dispositif médical ou qu'un dispositif médical de diagnostic in vitro, destinés à être utilisés dans cette association conformément au résumé des caractéristiques du produit;

28) "dispositif médical": un dispositif médical tel qu'il est défini à l'article 2, point 1), du règlement (UE) 2017/745;

29) "dispositif médical de diagnostic in vitro": un dispositif médical de diagnostic in vitro tel qu'il est défini à l'article 2, point 2), du règlement (UE) 2017/746;

30) "médicament immunologique":

a) un vaccin, médicament allergène ou autre médicament provoquant une réponse immunitaire active et spécifique;

b) un médicament consistant en toxines, sérums, anticorps polyclonaux ou monoclonaux ou autres immunoglobulines et utilisé en vue de provoquer une immunité passive ou de diagnostiquer l'état d'immunité;

31) "vaccin": un médicament destiné à provoquer une réponse immunitaire aux fins de la prévention, y compris la prophylaxie post-exposition, et du traitement de maladies causées par un agent infectieux;

32) "médicament de thérapie génique": un médicament, autre qu'un vaccin contre les maladies infectieuses, qui contient ou consiste en:

a) une substance ou une association de substances destinée à modifier le génome de l'hôte de manière spécifique à une séquence ou qui contient des cellules ayant été soumises à une telle modification ou consiste en de telles cellules; ou

b) un acide nucléique recombinant ou synthétique utilisé chez l'être humain ou administré à un être humain en vue de réguler, de remplacer ou d'ajouter une séquence génétique dont l'effet s'exerce par la transcription ou la traduction durable des matériels génétiques transférés, ou qui contient des cellules ayant été soumises à de telles modifications ou consiste en de telles cellules;

33) "médicament de thérapie cellulaire somatique": un médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes:

a) contient ou consiste en des cellules ou tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles utiles 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 chez un être humain à travers l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez un être humain ou administré à un être humain dans une telle perspective.

Aux fins 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.

34) "technologie de plateforme": une technologie ou un ensemble de technologies qui est susceptible d'être incorporé dans plus d'un médicament ou d'être utilisé pour plus d'un médicament, qui est complet, bien caractérisé, reproductible et normalisé, et qui est utilisé pour le développement, le procédé de fabrication ou le contrôle de la qualité de médicaments, qui repose sur des connaissances préalables et qui est établi conformément à des principes scientifiques au sujet desquels il existe une certitude scientifique raisonnable qu'ils resteront inchangés quel que soit le médicament;

35) "dossier permanent de la technologie de plateforme": un document, établi par le propriétaire de la technologie de plateforme, qui contient une description détaillée de la technologie de plateforme;

36) "médicament dérivé de substances d'origine humaine autre qu'un médicament de thérapie innovante" ou "médicament dérivé de SoHO autre qu'un MTI": tout médicament contenant une substance d'origine humaine, consistant en une telle substance ou dérivé d'une telle substance, autre que les tissus et les cellules, qui est de consistance normalisée et est préparé au moyen:

    a) d'une méthode impliquant un procédé industriel qui comprend la mise en commun des dons; ou

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

37) "substance d'origine humaine" ou "SoHO": une substance d'origine humaine telle qu'elle est définie à l'article 3, point 1), du règlement (UE) 2024/1938;

38) "plan de gestion des risques": une description détaillée du système de gestion des risques;

39) "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;

40) "évaluation des risques pour l'environnement" ou "ERE": l'évaluation des risques pour l'environnement ou des risques pour la santé publique que comporte la dissémination du médicament dans l'environnement à la suite de l'utilisation et de l'élimination du médicament, ainsi que la détermination des mesures de prévention, de limitation et d'atténuation des risques, et en ce qui concerne les antimicrobiens, une évaluation, en sus, du risque de sélection de la résistance aux antimicrobiens dans l'environnement induit par la fabrication, l'utilisation et l'élimination de ce médicament;

41) "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 sur l'environnement que comporte le médicament;

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

42) "dossier permanent de la substance active": une documentation, établie par le fabricant de la substance active, qui contient des renseignements et des documents sur la qualité d'une substance active, notamment une description détaillée du procédé de fabrication, du contrôle de qualité au cours de la fabrication et de la validation du procédé;

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

44) "population pédiatrique": la partie de la population âgée de zéro à moins de dix-huit ans;

45) "prescription médicale": toute prescription de médicaments émanant d'un professionnel habilité à cet effet;

46) "abus de médicaments": l'usage excessif intentionnel de médicaments, qu'il soit persistant ou sporadique, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives;

47) "rapport bénéfice/risque": une évaluation des effets thérapeutiques positifs d'un médicament au regard des risques visés au point 41) a);

48) "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;

49) "notice": une notice contenant des informations qui est destinée à l'utilisateur et qui accompagne le médicament;

50) "emballage extérieur": l'emballage dans lequel le conditionnement primaire est placé;

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

52) "étiquetage": les mentions portées sur le conditionnement primaire ou sur l'emballage extérieur;

53) "nom du médicament":

a) un nom de fantaisie qui ne peut être confondu avec la dénomination commune, ou

b) une dénomination commune ou une dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

54) "dénomination commune": la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé pour une substance active;

55) "dosage": en ce qui concerne un médicament: la teneur en substances actives d'un médicament, exprimée en quantité par unité de prise, par unité de volume ou par unité de poids en fonction de la présentation;

56) "médicament falsifié": tout médicament comportant une fausse présentation de:

a) son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses ingrédients, y compris les excipients, ou du dosage de ces ingrédients;

b) 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) 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;

57) "urgence de santé publique": une urgence de santé publique reconnue au niveau de l'Union par la Commission au titre de l'article 23, paragraphe 1, du règlement (UE) 2022/2371;

58) "entité à but non lucratif": une personne physique ou morale qui ne réalise pas ou n'a pas l'intention de réaliser des bénéfices ou qui n'est pas contrôlée directement ou indirectement par une entité à but lucratif, et qui n'a conclu aucun accord avec une telle entité concernant un parrainage du développement du médicament ou une participation au développement du médicament et, dans le cas d'une personne morale, qui n'est pas détenue par une telle entité; les "entités n'exerçant pas d'activité économique" visées à l'annexe V du règlement (UE) 2024/568 du Parlement européen et du Conseil[47] sont considérées comme des "entités à but non lucratif";

59) "micro, petites et moyennes entreprises": les micro, petites et moyennes entreprises telles qu'elles sont définies à l'article 2 de l'annexe de la recommandation 2003/361/CE de la Commission[48];

60) "modification" ou "modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché":

a) tout changement apporté au contenu des renseignements et des documents visés à l'article 7, paragraphe 2, aux articles 10 à 15 ou à l'article 66 de la présente directive, et aux annexe I et II de celle-ci, ainsi qu'à l'article 7 du règlement (UE) 2026/…[+]; ou

---

47 Règlement (UE) 2024/568 du Parlement européen et du Conseil du 7 février 2024 relatif aux redevances et aux droits dus à l'Agence européenne des médicaments, modifiant les règlements (UE) 2017/745 et (UE) 2022/123 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant le règlement (UE) nº 658/2014 du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) nº 297/95 du Conseil (JO L, 2024/568, 14.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/568/oj).

48 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reco/2003/361/oj).

+ JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

b) tout changement apporté aux termes de la décision octroyant 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 des modifications à l'étiquetage ou à la notice en raison de modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit;

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

62) "système de pharmacovigilance": un système utilisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou par les États membres afin de s'acquitter des tâches et des responsabilités leur incombant énoncées au chapitre IX et qui vise à surveiller la sécurité des médicaments autorisés et à repérer toute modification de leur rapport bénéfice/risque;

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

64) "effet indésirable": une réaction nocive et non voulue à un médicament;

65) "effet indésirable grave": un effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie du patient, nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation, entraîne une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou se traduit par une anomalie ou malformation congénitale;

66) "effet indésirable inattendu": un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas au résumé des caractéristiques du produit;

67) "médicament 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;

68) "médicament traditionnel à base de plantes": un médicament à base de plantes qui remplit les conditions énumérées à l'article 138, paragraphe 1;

69) "médicament à base de plantes": tout médicament contenant exclusivement, en tant que composants actifs, une ou plusieurs substances végétales ou une ou plusieurs préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales et d'une ou de plusieurs préparations à base de plantes;

70) "substances végétales": l'ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, le plus souvent desséchés ou frais, ainsi que certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques; elles 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);

71) "préparations à base de plantes": les préparations obtenues par traitement de substances végétales, 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;

72) "produit correspondant": un produit ayant des substances actives identiques, quels que soient les excipients utilisés, un effet recherché identique ou similaire, un dosage et une posologie équivalents et une voie d'administration identique ou similaire, au médicament traditionnel à base de plantes faisant l'objet d'une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel;

73) "fabrication de médicaments": toute opération intervenant dans la production d'un médicament à partir de substances actives et d'excipients, et toute opération liée, y compris les opérations en matière de transformation, de remplissage, de stérilisation et d'assemblage, d'étiquetage, de conditionnement primaire et d'emballage extérieur, de reconditionnement, de stockage, d'essais de contrôle de la qualité et de libération;

74) "fabrication décentralisée": un ensemble d'activités de fabrication liées aux médicaments qui sont réalisées sous le contrôle d'un site central qui supervise un ou plusieurs sites décentralisés dans lesquels ont lieu ces activités de fabrication et qui sont situés à proximité suffisante des patients;

75) "fabrication de substances actives": toute opération intervenant dans la production d'une substance active à partir de matières de départ et toute opération liée, y compris les opérations en matière de transformation, de conditionnement, d'étiquetage, de reconditionnement, de stockage, d’essais de contrôle de la qualité et de libération;

76) "distribution en gros": en ce qui concerne les médicaments, toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, dans un but lucratif ou non, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public; ces activités sont réalisées avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres distributeurs en gros ou avec les pharmaciens et d’autres personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public dans l'État membre concerné,;

77) "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;

78) "obligation de service public": l'obligation de garantir de façon constante un assortiment de médicaments capable de répondre aux exigences d'un territoire géographiquement déterminé et d'assurer l’approvisionnement en médicaments demandé dans de très brefs délais sur l'ensemble dudit territoire.

2. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 afin de modifier les définitions figurant au paragraphe 1, points 2) à 7), 9), 10), 14), 17) à 23), 25), 26), 27) et 30) à 36), pour tenir compte des progrès techniques et scientifiques et en prenant en considération les définitions convenues au niveau de l'Union et au niveau international, sans modifier le champ d'application des définitions.

Chapitre II
Exigences applicables aux demandes d'autorisation nationale ou centralisée de mise sur le marché

SECTION 1
DISPOSITIONS GENERALES

Article 6

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 conformément au chapitre III de la présente directive (ci-après dénommée "autorisation nationale de mise sur le marché") ou conformément au règlement (UE) 2026/…[+] (ci-après dénommée "autorisation centralisée de mise sur le marché").

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Lorsqu'une autorisation initiale de mise sur le marché a été octroyée pour un médicament, tout développement de ce médicament, tel que des indications thérapeutiques, dosages, formes pharmaceutiques, voies d'administration et présentations supplémentaires, ainsi que toute modification de l'autorisation de mise sur le marché, sont inclus dans l'autorisation initiale de mise sur le marché ou couverts par une autorisation de mise sur le marché distincte comme visé au paragraphe 1. Toutes ces autorisations de mise sur le marché sont considérées comme faisant partie de la même autorisation globale de mise sur le marché, notamment aux fins des demandes d'autorisation de mise sur le marché au titre des articles 10 à 13, 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 7

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 introduite auprès de l'autorité compétente de l'État membre ou de l'Agence, selon le cas, dans un format commun. L'Agence met le format commun à disposition après consultation des États membres.

2. La demande d'autorisation de mise sur le marché comprend les renseignements et documents énumérés à l'annexe I, conformément à l'annexe II. Le cas échéant, la demande d'autorisation de mise sur le marché peut comporter des documents de synthèse, des certificats, des protocoles ou des dossiers permanents conformément à la section 4 du présent chapitre et à l'annexe II.

3. Les documents et renseignements concernant les résultats des essais pharmaceutiques et non cliniques et des études cliniques visés à l'annexe I sont accompagnés de résumés détaillés établis conformément à l'article 8 de la présente directive et de données brutes qui soutiennent la demande conformément à l'article 32, paragraphe 1, point e) de la présente directive et à l'article 7 du règlement (UE) 2026/…[+].

4. Le système de gestion des risques visé à l'annexe I est proportionné aux risques détectés et aux risques potentiels du médicament, ainsi qu'à la nécessité de disposer de données de sécurité postautorisation.

5. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui n'est pas autorisé dans l'Union à la date d'entrée en vigueur de la présente directive et 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, soit par un brevet qui remplit les conditions pour l'octroi d'un certificat complémentaire de protection, comprend l'un des éléments suivants:

   a) les résultats de toutes les études réalisées 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 pour une classe de produits ou un produit spécifique en vertu de l'article 77 du règlement (UE) 2026/…[+];

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

c) une décision de l'Agence octroyant un report en vertu de l'article 83 du règlement (UE) 2026/…[+];

d) une décision de l'Agence prise en consultation avec la Commission en vertu de l'article 85 du règlement (UE) 2026/…[+] afin de déroger temporairement aux dispositions visées aux points a) à d) du présent alinéa en cas d'urgence de santé publique.

Les documents visés au premier alinéa, points a) à d), couvrent conjointement tous les sous-ensembles de la population pédiatrique.

6. Le paragraphe 5 du présent article ne s'applique pas aux médicaments autorisés en vertu des articles 10, 12, 14 et 129 à 145, ni aux médicaments autorisés en vertu des articles 11 et 13 qui ne sont pas protégés par un certificat complémentaire de protection en vertu du règlement (CE) nº 469/2009, ou par un brevet qui remplit les conditions pour l'octroi d'un 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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché n'effectue pas d'expérimentation animale s'il existe des méthodes d'expérimentation non animale scientifiquement satisfaisantes. En l'absence de méthodes d'expérimentation non animale scientifiquement satisfaisantes, l'expérimentation animale est effectuée conformément à la directive 2010/63/UE.

Article 8

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 7, paragraphe 3, aient été établis et signés par des experts possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires avant d'être présentés aux autorités compétentes de l'État membre ou à l'Agence, selon le cas. Les qualifications techniques ou professionnelles des experts sont mentionnées dans un bref curriculum vitæ.

2. Les experts visés au paragraphe 1 du présent article justifient le recours éventuel à la littérature scientifique visée à l'article 14 conformément aux exigences énoncées à l'annexe II.

Article 9

Médicaments fabriqués en dehors de l'Union

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin que:

a) leurs autorités compétentes ou l'Agence, selon le cas, vérifient que les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers soient en mesure de réaliser la fabrication des médicaments dans le respect des renseignements fournis en vertu de l'annexe I et d'effectuer les contrôles suivant les méthodes décrites dans les renseignements qui accompagnent la demande conformément à l'annexe I;

b) leurs autorités compétentes ou l'Agence, selon le cas, 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 s'effectuent également dans l'établissement désigné.

SECTION 2

EXIGENCES SPECIFIQUES CONCERNANT LES DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE ABREGEES, BIBLIOGRAPHIQUES OU FONDEES SUR LE CONSENTEMENT

Article 10

Demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques

1. Par dérogation à l'article 7, 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 des États membres ou à l'Agence, selon le cas, 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 d'un médicament générique visée au paragraphe 1, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché:

   a) soumet aux autorités compétentes des États membres ou à l'Agence, selon le cas, des études d'équivalence ou fournit une justification des raisons pour lesquelles ces études n'ont pas été réalisées, et

   b) démontre que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées correspondantes.

3. Le paragraphe 1 est aussi applicable lorsque le médicament de référence n'a pas été autorisé dans l'État membre dans lequel la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament générique est introduite. Dans un tel cas, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché mentionne dans la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament générique l'État membre dans lequel le médicament de référence est ou a été autorisé.

À la demande de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament générique est introduite, 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 sa composition complète et, si nécessaire, 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 en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique fournit des informations supplémentaires pour démontrer que les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active ne présentent pas de différences sensibles en ce qui concerne ces propriétés.

5. Lorsque les propriétés visées au paragraphe 4 sont sensiblement différentes, le demandeur fournit des informations supplémentaires afin de démontrer 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 d'autorisation de mise sur le marché introduite au titre de l'article 11.

Article 11

Demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments hybrides

Dans le cas d’une demande d'autorisation de mise sur le marché d’un médicament qui ne répond pas à la définition de 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 (ci-après dénommé "médicament hybride"), les résultats des essais non cliniques ou des études cliniques pertinents sont fournis aux autorités compétentes des États membres ou à l’Agence, selon le cas, 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.

Article 12

Demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments biosimilaires

En ce qui concerne les médicaments biosimilaires, les résultats des essais et études de comparabilité appropriés sont communiqués aux autorités compétentes des États membres ou à l'Agence, selon le cas. Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir satisfont 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 sont pas requis.

Article 13

Demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments biohybrides

Lorsque le médicament biologique ne répond pas à la définition de médicament biosimilaire ou 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 dénommé "médicament biohybride"), les résultats des essais non cliniques ou des études cliniques appropriés sont fournis aux autorités compétentes des États membres ou à l'Agence, selon le cas, 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 et d'efficacité du médicament biohybride.

Article 14

Demandes d'autorisation de mise sur le marché fondées sur des données bibliographiques

Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché n’est pas tenu, par dérogation à l'article 7, paragraphe 2, de fournir 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 ce qui concerne les conditions prévues à l'annexe II. En pareils cas, les résultats des essais sont remplacés par des données bibliographiques appropriées sous forme de littérature scientifique, et le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché établit un lien scientifique entre les données bibliographiques et le médicament concerné.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché n'est soumise sur la base du présent article qu'à condition que le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché démontre que:

a) au moment de l’introduction de la demande d'autorisation de mise sur le marché, aucun médicament de référence n'est ou n'a été autorisé dans l'Union pour la substance active du médicament concerné;

b) bien qu’un médicament de référence ait été autorisé dans l'Union pour la substance active du médicament concerné, il n'est pas disponible sur le marché de l'Union au moment de l’introduction de la demande d'autorisation de mise sur le marché; ou

c) la demande d'autorisation de mise sur le marché concerne un médicament à base de plantes dont l'efficacité et la sécurité ont été établies et documentées dans une monographie de plantes médicinales pertinente de l'Union.

Article 15

Demandes d'autorisation de mise sur le marché fondées sur le consentement

Après l'octroi d'une 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 7, paragraphe 2, aux fins de l'examen de demandes d'autorisation de mise sur le marché concernant d'autres médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique.

SECTION 3

EXIGENCES SPECIFIQUES APPLICABLES AUX DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE POUR CERTAINES CATEGORIES DE MEDICAMENTS

Article 16

Associations médicamenteuses à dose fixe, autorisation de mise sur le marché relative à une plateforme et conditionnements multimédicaments

1. Lorsque cela est dûment justifié à des fins cliniques, une autorisation de mise sur le marché peut être octroyée pour une association médicamenteuse à dose fixe.

2. Lorsque cela est dûment justifié à des fins cliniques, une autorisation de mise sur le marché peut 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 patient déterminé ou d'un groupe de patients (ci-après dénommée "autorisation de mise sur le marché relative à une plateforme").

Avant d'introduire une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un tel médicament, le demandeur obtient l'accord de l'autorité compétente de l'État membre ou de l'Agence, selon le cas, pour l'introduction de la demande.

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

Avant d'introduire une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un tel conditionnement multimédicament, le demandeur obtient l'accord de l'autorité compétente de l'État membre ou de l'Agence, selon le cas, pour l'introduction de la demande.

Article 17

Médicaments radiopharmaceutiques

1. Une autorisation de mise sur le marché est requise pour les générateurs de radionucléides, les trousses pour préparations radiopharmaceutiques et les précurseurs de radionucléides, à moins qu'ils ne soient utilisés comme matières de départ, substances actives ou intermédiaires de médicaments radiopharmaceutiques couverts par une autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 6, paragraphe 1.

2. Une autorisation de mise sur le marché n'est pas requise pour les médicaments radiopharmaceutiques qui sont préparés au moment de l'utilisation par une personne ou par un établissement qui, conformément à la législation nationale, est autorisé à utiliser ces médicaments radiopharmaceutiques dans un établissement de soins de santé agréé, et qui sont préparés exclusivement à partir de générateurs de radionucléides, de trousses pour préparations radiopharmaceutiques ou de précurseurs de radionucléides autorisés, conformément au résumé des caractéristiques du produit.

Article 18

Antimicrobiens

1. Lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché concerne un antimicrobien, elle contient, outre les informations visées à l'article 7, paragraphe 2, les éléments suivants, conformément à l'annexe I:

   a) un plan de gestion des antimicrobiens;

   b) une description des exigences particulières en matière d'information décrites à l'article 72.

2. L'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, examine les informations fournies conformément au paragraphe 1. L'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, 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 ne sont pas satisfaisantes.

3. Lorsqu'une boîte d'antimicrobiens est destinée à être délivrée directement au patient, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que la taille de la boîte d'antimicrobiens corresponde à la posologie et à la durée du traitement habituelles.

Article 19

Associations intégrales d'un médicament et d'un dispositif médical

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 démontrant l'utilisation sûre et efficace de l'association intégrale du médicament et du dispositif médical.

   Les autorités compétentes de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, évaluent le rapport bénéfice/risque de l'association intégrale du médicament et du dispositif médical en tenant compte de l'adéquation de l'utilisation du médicament avec le dispositif médical.

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 du dispositif médical faisant partie de l'association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical.

3. La demande d'autorisation de mise sur le marché de l'association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical comprend une documentation conformément à l'annexe II de la présente directive, démontrant la conformité du dispositif médical faisant partie de l'association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du règlement (UE) 2017/745 (ci-après dénommée « évaluation de la conformité »), y compris les résultats de l'évaluation de la conformité ou, le cas échéant, un avis sur la conformité de ce dispositif médical avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du règlement (UE) 2017/745 rendu par un organisme notifié.

4. Dans son évaluation de l'association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical, l'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, reconnait les résultats de l'évaluation de la conformité, 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 de l'État membre ou de l'Agence, selon le cas, toute information supplémentaire relative au dispositif médical et qui revêt une importance pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque de l'association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical.

Article 20

Médicaments s'employant exclusivement avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro

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

   Les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, évaluent le rapport bénéfice/risque du médicament en tenant compte de l'utilisation du médicament avec le dispositif médical ou avec le dispositif médical de diagnostic in vitro.

2. Dans le cas d'un médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro, le dispositif médical ou le dispositif médical de diagnostic in vitro satisfait aux exigences énoncées dans le règlement (UE) 2017/745 ou (UE) 2017/746, selon le cas.

3. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro comprend une documentation conformément à l'annexe II, démontrant la conformité du dispositif médical ou du dispositif médical de diagnostic in vitro avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances, y compris, le cas échéant, les résultats de l'évaluation réalisée par un organisme notifié ou le rapport d'évaluation de la conformité établi par un organisme notifié.

4. Dans son évaluation du médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro, les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, reconnaissent les résultats de l'évaluation de la conformité du dispositif médical ou du dispositif médical de diagnostic in vitro concerné avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du règlement (UE) 2017/745 ou à l'annexe I du règlement (UE) 2017/746, selon le cas, 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 des autorités compétentes des États membres ou de l'Agence, selon le cas, toute information supplémentaire relative au dispositif médical ou au dispositif médical de diagnostic in vitro et qui revêt une importance pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament s'employant exclusivement avec un dispositif médical ou avec un dispositif médical de diagnostic in vitro, en tenant compte de l'utilisation du médicament avec le dispositif médical ou le dispositif médical de diagnostic in vitro.

6. Si l'action du médicament n'est pas accessoire à celle du dispositif médical ou du dispositif médical de diagnostic in vitro, le médicament satisfait aux exigences de la présente directive et du règlement (UE) 2026/…[+], en tenant compte de son utilisation avec le dispositif médical ou le dispositif médical de diagnostic in vitro, sans préjudice des exigences spécifiques du règlement (UE) 2017/745 ou (UE) 2017/746, selon le cas.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Aux fins du présent paragraphe, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit, à la demande des autorités compétentes des États membres ou de l'Agence, selon le cas, toute information supplémentaire relative au dispositif médical ou au dispositif médical de diagnostic in vitro, en tenant compte de son utilisation avec le médicament, et qui revêt une importance pour la surveillance postautorisation du médicament, sans préjudice des exigences spécifiques du règlement (UE) 2026/…[+].

Article 21

Associations de médicaments et de produits autres que des dispositifs médicaux

1. Dans le cas d'une association 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 démontrant l'utilisation sûre et efficace de l'association du médicament et de l'autre produit.

   L'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, évalue le rapport bénéfice/risque de l'association d'un médicament et d'un produit autre qu'un dispositif médical, en tenant compte de l'utilisation du médicament avec l'autre produit.

2. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit, à la demande de l'autorité compétente de l'État membre ou de l'Agence, selon le cas, toute information supplémentaire relative au produit autre qu'un dispositif médical et qui revêt une importance pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque de l'association du médicament et du produit autre qu'un dispositif médical, en tenant compte de l'adéquation de l'utilisation du médicament avec l'autre produit.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. L'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, peut demander l'avis de l'autorité chargée de la surveillance du produit autre qu'un dispositif médical.

SECTION 4

EXIGENCES SPECIFIQUES APPLICABLES AUX DOSSIERS

Article 22

Plan de gestion des risques

1. Le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament visé aux articles 10 et 12 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 l'introduction de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

2. Le plan de gestion des risques pour les médicaments visés aux articles 11 et 13 se limite aux différences entre ces médicaments et le médicament de référence, 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 l'introduction de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Article 23

ERE et autres informations environnementales

1. Lors de l'élaboration de l'ERE à présenter en vertu de l'article 7, paragraphe 2, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché tient compte des lignes directrices scientifiques relatives à l'ERE pour les médicaments à usage humain visées au paragraphe 5 du présent article, ou fournit, en temps utile, à l'autorité compétente de l'État membre ou à l'Agence, selon le cas, les raisons dûment justifiées de toute divergence par rapport aux lignes directrices scientifiques. Lorsqu'elles sont disponibles, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché tient compte des évaluation des risques existantes réalisées au titre d'autres actes juridiques de l'Union.

2. L'ERE indique si le médicament ou l'un de ses ingrédients ou autres composants est un agent endocrinien actif ou a été affecté à l'une des classes de danger suivantes, conformément aux critères énoncés à l'annexe I du règlement (CE) nº 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil[49]:

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

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

   c) substances persistantes, mobiles et toxiques (PMT);

   d) substances très persistantes et très mobiles (vPvM).

[49] Règlement (CE) nº 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) nº 1907/2006 (JO L 353 du 31.12.2008, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj).

3. Le demandeur inclut 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 ingrédients et des composants de médicaments répertoriés comme polluants dans les directives 2000/60/CE, 2006/118/CE, 2008/105/CE et 2010/75/UE. Le demandeur explique en détail la manière dont les mesures d'atténuation des risques proposées sont appropriées et suffisantes pour faire face aux risques i pour l'environnement détectés.

4. En ce qui concerne les antimicrobiens, l'ERE comprend une évaluation du risque de sélection de la résistance aux antimicrobiens dans l'environnement du fait de l'ensemble de la chaîne de fabrication et 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.

5. L'Agence élabore des lignes directrices scientifiques conformément à l'article 144, paragraphe 1, point (zm), du règlement (UE) 2026/…[+], afin de préciser les détails techniques concernant les exigences en matière d'ERE applicables aux médicaments à usage humain, y compris pour les antimicrobiens autres que les antibiotiques. Le cas échéant, l'Agence consulte l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), l'Agence européenne pour l'environnement (AEE) et le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) sur l'élaboration de ces lignes directrices scientifiques.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Si de nouvelles informations relatives aux critères d'évaluation d'une ERE deviennent disponibles et sont susceptibles d'entraîner une modification de ses conclusions, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché présente, dans les meilleurs délais, une ERE actualisée à l'autorité compétente de l'État membre ou à l'Agence, selon le cas. L'ERE actualisée comprend toute information pertinente provenant de la surveillance de l'environnement, y compris 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 juridiques de l'Union, comme visé au paragraphe 1 du présent article, et de données relatives à l'exposition environnementale.

Dans le cas d'une ERE réalisée avant le … [vingt-quatre mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], l'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, demande au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'actualiser l'ERE si des informations ont été constatées comme manquantes concernant des médicaments potentiellement nocifs pour l'environnement.

7. En ce qui concerne les médicaments visés aux articles 10 à 13 et 15 et les associations médicamenteuses à dose fixe, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché peut, lors de l'élaboration de l'ERE, tenir compte des études ERE réalisées pour le médicament de référence ou de celles réalisées pour tout autre médicament contenant les mêmes substances actives.

Article 24

ERE pour les médicaments autorisés avant le 30 octobre 2005

1. Au plus tard le…[30 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], l'Agence établit, après consultation des autorités compétentes des États membres, de l'ECHA, de l'EFSA, de l'AEE et de l'ECDC, un programme applicable aux ERE qui doivent être présentées conformément à l'article 23 pour les médicaments qui ont été autorisés avant le 30 octobre 2005, qui n'ont pas fait l'objet d'une ERE et que l'Agence a répertoriés comme potentiellement nocifs pour l'environnement conformément au paragraphe 2 du présent article.

   L'Agence met ce programme à la disposition du public.

2. L'Agence établit les critères scientifiques permettant de répertorier les médicaments potentiellement nocifs pour l'environnement et de donner la priorité à l'ERE pour ces médicaments, en utilisant une approche fondée sur les risques. À cette fin, l'Agence consulte les parties concernées et peut demander aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de fournir des données ou des informations pertinentes.

3. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament répertorié dans le cadre du programme visé au paragraphe 1 présente à l'Agence une ERE pour ce médicament. Les résultats de l'évaluation de l'ERE par l'autorité compétente de l'État membre ou par l'Agence, selon le cas, y compris un résumé des données de l'ERE fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, sont mis à la disposition du public par l'Agence.

4. Lorsque plusieurs médicaments répertoriés dans le cadre du programme visé au paragraphe 1 contiennent la même substance active et sont susceptibles de présenter les mêmes risques pour l'environnement, l'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, encourage les titulaires d'autorisations de mise sur le marché à réaliser des études ERE conjointes pour ces médicaments, afin de réduire le plus possible la répétition inutile des données et l'utilisation inutile d'animaux.

5. Lorsque, en ce qui concerne les médicaments visés aux articles 10 à 13 et 15 et les associations médicamenteuses à dose fixe, une étude ERE conjointe comme visée au paragraphe 4 du présent article n'a pas été réalisée et le médicament de référence ou le médicament contenant la même substance active relève du programme visé au paragraphe 1 du présent article, l'ERE est présentée après que les résultats de l'évaluation de l'ERE pour ce médicament de référence réalisée par l'autorité compétente de l'État membre ou par l'Agence, selon le cas, ont été mis à la disposition du public par l'Agence.

Article 25

Système de monographies ERE

1. L'Agence met en place, en collaboration avec les autorités compétentes des États membres, un système d'analyse des données de l'ERE par substance active pour les médicaments autorisés constitué de monographies de substances actives (ci-après dénommé "système de monographies ERE") et publie des informations pertinentes sur ce système. Chaque monographie ERE comprend un ensemble complet de données physico-chimiques, de données sur le devenir et de données sur les effets, sur la base d'une évaluation de la substance active réalisée par l'autorité compétente de l'État membre ou par l'Agence, selon le cas.

2. L'Agence sélectionne et hiérarchise les substances actives pour lesquelles elle élabore des monographies ERE. Cette sélection et cette hiérarchisation reposent sur des critères fondés sur les risques.

3. Aux fins d'une monographie ERE, 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. En coopération avec les autorités compétentes des États membres, l'Agence mène un projet pilote de démonstration de faisabilité des monographies ERE, qui doit être achevé d'ici au… [trois ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

5. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 et sur la base des résultats du projet pilote de démonstration de faisabilité visé au paragraphe 4 du présent article, afin de compléter la présente directive en précisant ce qui suit:

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 pour la fourniture des informations, des études et des données visées au paragraphe 3;

d) les critères fondés sur les risques pour la sélection et la hiérarchisation des substances actives en vertu du 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 l'ERE pour ces médicaments.

Article 26

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 active chimique 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 dénommé "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 concernée de la Pharmacopée européenne.

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

2. L'Agence est chargée de délivrer les certificats des dossiers permanents des substances actives.

3. L'Agence peut délivrer un certificat du dossier permanent de la substance active au fabricant d'une substance active 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 de certificat du dossier permanent de la substance active 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 de certificat du dossier permanent de la substance active et, en cas de conclusion favorable, délivre le certificat du dossier permanent de la substance active, qui est valable dans toute l'Union. La demande de certificat du dossier permanent de la substance active peut être présentée à l'Agence séparément d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. 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 met en place et tient à jour un répertoire des dossiers permanents des substances actives ainsi que les rapports d'évaluation et certificats correspondants, et veille à ce que les données à caractère personnel et les informations présentant un caractère de confidentialité commerciale soient protégées. L'Agence veille à ce que les autorités compétentes des États membres aient accès au répertoire.

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

5. Le titulaire d'un certificat du dossier permanent de la substance active tient le dossier permanent de la substance active à jour à la lumière des progrès scientifiques et technologiques et introduit les modifications nécessaires pour garantir que la substance active est fabriquée et contrôlée conformément aux méthodes scientifiques communément acceptées.

6. À la demande de l'Agence, le fabricant de la substance active pour laquelle une demande de certificat du dossier permanent de la substance active a été présentée ou le titulaire d'un certificat du dossier permanent de la substance active se soumet à une inspection visant à vérifier les informations contenues dans la demande de certificat du dossier permanent de la substance active ou dans le dossier permanent de la substance active ou leur conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication des substances actives visés à l'article 163.

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

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

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

9. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 afin de compléter la présente directive en précisant ce qui suit:

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 la présentation et 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 la disposition du public des certificats des dossiers permanents des substances actives;

d) les règles prévues pour apporter des modifications au dossier permanent de la substance active et au certificat du dossier permanent de la substance active;

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

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

Article 27

Dossiers permanents de qualité supplémentaires

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 qualité supplémentaire, un certificat du dossier permanent de qualité supplémentaire délivré par l'Agence conformément au présent article (ci-après dénommé "certificat du dossier permanent de qualité supplémentaire") ou un certificat confirmant que la qualité de cette substance est convenablement contrôlée par la monographie concernée de la Pharmacopée européenne.

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

2. L'article 26, paragraphes 1, 2, 4, 5, 7 et 8 s'applique également mutatis mutandis à la certification du dossier permanent de qualité supplémentaire.

3. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 afin de compléter la présente directive en recensant, à la lumière des progrès scientifiques, les substances auxquelles le présent article s'applique. Une substance n'est recensée au titre du présent paragraphe que si le recours à des dossiers permanents de qualité supplémentaires est justifié sur le plan scientifique.

4. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 afin de compléter la présente directive en précisant ce qui suit:

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

b) les dossiers permanents de qualité supplémentaires pour lesquels un certificat peut être utilisé afin de fournir des informations spécifiques sur la qualité d'une substance présente ou utilisée dans la fabrication d'un médicament;

c) les règles relatives à l'examen d'une demande de certificat du dossier permanent de qualité supplémentaire;

d) les règles relatives à la mise à la disposition du public des certificats du dossier permanent de qualité supplémentaire;

e) les règles prévues pour apporter des modifications au dossier permanent de qualité supplémentaire et au certificat du dossier permanent de qualité supplémentaire;

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

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

5. 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 qualité supplémentaire a été présentée ou le titulaire d'un certificat du dossier permanent de qualité supplémentaire se soumet à une inspection visant à vérifier les informations contenues dans la demande de certificat du dossier permanent de qualité supplémentaire ou dans le dossier permanent de qualité.

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

Article 28

Dossiers permanents de la technologie de plateforme

1. Les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché peuvent, au lieu de fournir les données pertinentes relatives à une technologie de plateforme requises conformément à l'annexe II, s'appuyer sur un dossier permanent de la technologie de plateforme qui est certifié conformément au paragraphe 3 du présent article. Le dossier permanent de la technologie de plateforme contient les informations requises conformément à l'annexe II. Les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché tiennent compte des lignes directrices scientifiques publiées par l'Agence à cet égard.

2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché qui s'appuient sur un dossier permanent de la technologie de plateforme certifié tiennent ce dossier à jour à la lumière des progrès scientifiques et technologiques et introduisent les modifications requises pour garantir que la technologie de plateforme est conforme aux méthodes scientifiques communément acceptées et à l'état de la technique. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui s'appuie sur un dossier permanent de la technologie de plateforme certifié reste responsable pour ce médicament.

3. Pour qu'un dossier permanent de la technologie de plateforme soit certifié, une demande de dossier permanent de la technologie de plateforme certifié est présentée à l'Agence. L'Agence examine la demande et, en cas de conclusion favorable, certifie le dossier permanent de la technologie de plateforme.

4. La demande de dossier permanent de la technologie de plateforme certifié ne peut être présentée qu'après confirmation par l'Agence de la recevabilité de la demande de dossier permanent de la technologie de plateforme certifié. Une fois la recevabilité confirmée, la demande de dossier permanent de la technologie de plateforme certifié est présentée dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament correspondant ou après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament correspondant.

5. L'Agence met en place et tient à jour un répertoire des dossiers permanents de la technologie de plateforme certifiés ainsi que les rapports d'évaluation correspondants, et veille à ce que les données à caractère personnel et les informations présentant un caractère de confidentialité commerciale soient protégées. L'Agence veille à ce que les autorités compétentes des États membres aient accès au répertoire.

6. Si le propriétaire d'un dossier permanent de la technologie de plateforme certifié ne s’acquitte pas des obligations énoncées au présent article, l'Agence peut suspendre ou retirer la certification et les autorités compétentes des États membres ou la Commission, selon le cas, peuvent suspendre ou révoquer l'autorisation de mise sur le marché de médicaments s’appuyant sur le dossier permanent de la technologie de plateforme certifié et prendre des mesures pour interdire la fourniture des médicaments s’appuyant sur ce dossier permanent de la technologie de plateforme certifié. Le propriétaire d'un dossier permanent de la technologie de plateforme certifié notifie dans les meilleurs délais aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés toute information pertinente pour s'acquitter des obligations qui leur incombent conformément au paragraphe 2.

7. À la demande de l'Agence ou, le cas échéant, de l'autorité compétente d'un État membre, la technologie de plateforme fait l'objet d'une inspection visant à vérifier les informations contenues dans le dossier permanent de la technologie de plateforme. Si le demandeur d'un dossier permanent de la technologie de plateforme certifié ou le propriétaire du dossier permanent de la technologie de plateforme certifié refuse de se soumettre à une telle inspection, l'Agence peut suspendre ou clôturer l’examen de la demande de dossier permanent de la technologie de plateforme certifié ou suspendre ou retirer la certification.

Article 29

Fabrication décentralisée

1. Lorsque cela est justifié par les propriétés spécifiques du médicament fabriqué et par des considérations liées à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité d'un médicament, telles qu'une courte durée de conservation, ou lorsque la proximité avec le patient traité ou la personnalisation d'un médicament à l'intention d'un patient déterminé présente un avantage pour celui-ci, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché peut demander à l'autorité compétente de l'État membre ou à l'Agence, selon le cas, d'autoriser le recours à la fabrication décentralisée pour le médicament concerné.

2. La demande visée au paragraphe 1 est présentée dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'annexe II.

3. L'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, évalue la demande visée au paragraphe 1 dans le cadre de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

4. L'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, coopère avec toutes les autorités réglementaires concernées, y compris l'autorité compétente de l'État membre qui assure la surveillance du site central identifié dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'autorisation de fabrication du site central octroyée au titre de l'article 146 est fournie dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché.

5. L'autorisation de recourir à la fabrication décentralisée figure dans les termes de l'autorisation de mise sur le marché.

6. L'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, peut retirer une autorisation de recourir à la fabrication décentralisée lorsqu'elle conclut que la justification visée au paragraphe 1 n'est plus valable ou que les conditions de la fabrication décentralisée visées aux articles 146 à 152 et aux articles 155 à 157 ne sont pas respectées. L'autorité compétente informe de ces circonstances l'autorité compétente de l'État membre qui assure la surveillance du site central, dans les meilleurs délais.

7. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché qui recourent à la fabrication décentralisée fournissent à l'autorité compétente de l'État membre ou à l'Agence, selon le cas, toute nouvelle information qui pourrait entraîner une modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché visée au paragraphe 5 du présent article, conformément à l'article 92.

8. La Commission peut adopter des actes d'exécution afin d'établir le contenu et le format de la demande de recours à la fabrication décentralisée et de donner des précisions sur l'application du paragraphe 1. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 217, paragraphe 2.

Article 30

Excipients

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

   L'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, évalue les excipients comme faisant partie du médicament.

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

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

b) la liste des colorants dont l'utilisation est autorisée dans les médicaments autres que ceux figurant sur la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés, établie par la Commission en vertu du paragraphe 3.

3. La Commission peut établir une liste des colorants dont l'utilisation est autorisée dans les médicaments autres que ceux figurant sur 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 concerné doit être ajouté à la liste des colorants visée au premier alinéa.

Un colorant ne peut être ajouté à la liste des colorants visée au premier alinéa que s'il a été retiré de la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés.

Le cas échéant, la liste des colorants visée au premier alinéa comprend des critères de pureté, des spécifications ou des restrictions applicables aux colorants figurant sur cette liste.

La liste des colorants visée au premier alinéa 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 217, 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'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 de l'avis de l'EFSA. L'avis de l'Agence est adopté par le comité des médicaments à usage humain visé à l'article 155 du règlement (UE) 2026/…[+] (ci-après dénommé "comité des médicaments à usage humain").

L'Agence transmet à la Commission, dans les meilleurs délais, son avis scientifique sur l'utilisation du colorant concerné 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'ajoute à la liste des colorants visée au paragraphe 3, premier alinéa.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Si un colorant a été retiré de la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés pour des raisons qui ne nécessitent pas un avis de l'EFSA, la Commission prend une décision relative à l'utilisation du colorant concerné dans les médicaments et, le cas échéant, l'ajoute à la liste des colorants visée au paragraphe 3, premier alinéa. La Commission peut, dans ce cas, demander l'avis de l'Agence en ce qui concerne l'utilisation du colorant dans les médicaments.

6. Un colorant qui a été retiré de la liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés peut continuer à 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 du présent article s'appliquent également aux colorants utilisés dans les médicaments vétérinaires tels qu'ils sont définis à l'article 4, point 1), du règlement (UE) 2019/6.

SECTION 5

EXIGENCES ADAPTEES APPLICABLES AUX DOSSIERS

Article 31

Cadres adaptés en raison des caractéristiques inhérentes au médicament ou à la catégorie de médicaments ou en raison des méthodes qui y sont liées

1. Les médicaments ou les catégories de médicaments énumérés à l'annexe VII sont soumis à des exigences scientifiques ou techniques adaptées en ce qui concerne l'autorisation, la pharmacovigilance, le contrôle et l'utilisation de ces médicaments ou de ces catégories de médicaments (ci-après dénommé "cadre adapté"). Un médicament ou une catégorie de médicaments est inscrit à l'annexe VII lorsque:

   a) il n'est pas possible d'évaluer ou de surveiller de manière adéquate la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament ou de la catégorie de médicaments en appliquant les exigences énoncées dans la présente directive, dans le règlement (CE) nº 1394/2007 ou dans le règlement (UE) 2026/…[+], en raison de caractéristiques scientifiques ou techniques inhérentes aux médicaments ou de méthodes liées au médicament ou à la catégorie de médicaments; et

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

b) les caractéristiques ou méthodes liées au médicament ou à la catégorie de médicaments contribuent de manière positive à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité du médicament ou de la catégorie de médicaments comme prévu dans la présente directive et dans le règlement (UE) 2026/…[+] ou constituent une contribution majeure à l'accès des patients à la prévention, au diagnostic, au traitement ou aux soins.

2. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218, après consultation de l'Agence et des autorités compétentes des États membres, pour modifier la liste des médicaments ou des catégories de médicaments figurant à l'annexe VII afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

3. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218, après consultation de l'Agence et des autorités compétentes des États membres, afin de compléter la présente directive en établissant le cadre adapté pour les médicaments ou catégories de médicaments inscrits à l'annexe VII, ainsi que la documentation technique à soumettre par les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché concernant le médicament ou la catégorie de médicaments pour lesquels le cadre adapté est établi.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Le cadre adapté peut comporter des exigences spécifiques et entraîner des adaptations techniques ciblées des exigences énoncées dans la présente directive et dans le règlement (UE) 2026/…[+] qui sont nécessaires aux fins d'évaluer si une autorisation de mise sur le marché visée à l'article 6 de la présente directive peut être octroyée pour un médicament ou une catégorie de médicaments inscrit à l'annexe VII et pour la gestion de leur cycle de vie. Les adaptations techniques sont proportionnées aux risques et aux incidences qu'elles entraînent et sont fondées sur des considérations objectives et scientifiques. En particulier, toute adaptation technique garantit le respect des principes de qualité, de sécurité et d'efficacité énoncés dans la présente directive et dans le règlement (UE) 2026/…[+]. Les adaptations sont limitées à ce qui est strictement nécessaire et dûment justifié par les caractéristiques ou méthodes liées au médicament ou à la catégorie de médicaments. La Commission réexamine et évalue régulièrement les adaptations techniques.

4. Une autorisation de mise sur le marché d'un médicament soumis à un cadre adapté tel qu'il est visé au paragraphe 3 peut être octroyée à condition que le rapport bénéfice/risque du médicament soit favorable.

5. Une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ou d'une catégorie de médicaments inscrit à l'annexe VII peut être introduite conformément à l'article 7, paragraphe 2, jusqu'à l'adoption des adaptations techniques concernant ce médicament ou cette catégorie de médicaments en vertu du paragraphe 3 du présent article.

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 116 du règlement (UE) 2026/…[+].

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Chapitre III

Procédures d'autorisation nationale de mise sur le marché

SECTION 1

DISPOSITIONS GENERALES

Article 32

Examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché

1. Pour examiner une demande d'autorisation de mise sur le marché introduite conformément aux articles 7 et 10 à 15, l'autorité compétente de l'État membre:

   a) vérifie si les renseignements et documents présentés à l'appui de la demande sont conformes aux articles 7 et 10 à 15 (ci-après dénommé « validation de la demande »), et examine si les conditions d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché énoncées aux articles 46, 47 et 48 sont remplies;

   b) peut soumettre le médicament, ses matières de départ ou ingrédients et, si nécessaire, ses produits intermédiaires ou autres composants, à des essais effectués par un laboratoire officiel de contrôle des médicaments ou 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 les renseignements accompagnant l'autorisation de mise sur le marché conformément à l'annexe I, sont satisfaisantes;

c) peut, le cas échéant, exiger du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché qu'il fournisse des informations complémentaires en ce qui concerne les éléments énumérés aux articles 7 et 10 à 15;

d) peut examiner des données probantes supplémentaires dont il dispose et prendre une décision fondée sur ces données, indépendamment des données fournies par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché, informer le demandeur de sa décision et des motifs de celle-ci, et exiger du demandeur qu'il apporte des modifications au résumé des caractéristiques du produit;

e) peut, le cas échéant, exiger du demandeur qu'il fournisse des données brutes concernant les essais pharmaceutiques et non cliniques et les études cliniques visés à l'annexe I.

2. Lorsque, au cours de la validation de la demande visée au paragraphe 1, point a), l'autorité compétente de l'État membre estime que la demande d'autorisation de mise sur le marché est incomplète ou présente des insuffisances telles que cela pourrait empêcher l'évaluation de la demande, elle en informe le demandeur et fixe un délai pour la présentation des renseignements et documents manquants.

Si le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ne fournit pas les renseignements et documents manquants dans ce délai, la demande est réputée avoir été retirée par le demandeur.

3. Lorsque l'autorité compétente de l'État membre se prévaut de la faculté visée au paragraphe 1, point c), les délais prévus à l'article 33 sont suspendus jusqu'à ce que les informations complémentaires exigées aient été fournies ou jusqu'à l'expiration du délai accordé au demandeur pour fournir des explications.

4. Lorsque, au cours 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 lui permettre de mener à terme son examen de la demande, l'examen de la demande peut être clôturé dans les 90 jours à compter de la date à laquelle l'autorité compétente de l'État membre a vérifié que les renseignements et documents présentés à l'appui de la demande sont conformes aux articles 7 et 10 à 15 (ci-après dénommée « date de validation »).

   Avant de clôturer son examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre résume les insuffisances par écrit. Sur cette base, l'autorité compétente de l'État membre informe le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché en conséquence et fixe un délai raisonnable pour qu'il soit remédié aux insuffisances. L'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché est suspendu jusqu'à ce que le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ait remédié à ces insuffisances. Si le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ne remédie pas à ces insuffisances dans le délai fixé par l'autorité compétente de l'État membre, l'examen est clôturé et la demande d'autorisation de mise sur le marché est réputée avoir été retirée par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché.

5. Lorsqu'elle publie les informations relatives à l'ERE et le plan de gestion des antimicrobiens visé à l'article 18, l'autorité compétente de l'État membre supprime toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

6. Lorsqu'un risque potentiel grave pour la santé publique lié au médicament de référence est examiné dans le cadre d'une procédure spécifique au titre de la présente directive ou du règlement (UE) 2026/…[+], les États membres suspendent l'examen de toute demande d'autorisation de mise sur le marché présentée au titre des articles 10 à 13 de la présente directive et s'appuyant sur le même médicament de référence, jusqu'à ce que la procédure relative au médicament de référence ait pris fin.

7. Lorsque les autorités compétentes d'un État membre apprennent qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché est déjà examinée par une autorité compétente d'un autre État membre pour le même médicament, elles refusent de valider la demande d'autorisation de mise sur le marché et conseillent au demandeur de recourir à la procédure visée à l'article 37 ou 39.

8. Lorsque les autorités compétentes des États membres apprennent qu'un État membre a déjà délivré une autorisation de mise sur le marché pour le même médicament, elles refusent de valider la demande d'autorisation de mise sur le marché à moins que celle-ci n'ait été introduite conformément à la procédure de reconnaissance mutuelle prévue à l'article 39.

Article 33

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

Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament n'excède pas cent quatre-vingts jours à compter de la date de validation de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Article 34

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

Les autorisations nationales de mise sur le marché peuvent être octroyées conformément à la procédure purement nationale, telle qu'elle est prévue à l'article 35, à la procédure décentralisée, telle qu'elle est prévue aux articles 36 et 37, ou à la procédure de reconnaissance mutuelle, telle qu'elle est prévue aux articles 38 et 39.

SECTION 2

AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE VALABLES DANS UN SEUL ÉTAT MEMBRE

Article 35

Procédure purement nationale

1. En vue d'obtenir une autorisation nationale de mise sur le marché d'un médicament dans un État membre, à savoir une autorisation dans le cadre de la procédure purement nationale, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de cet État membre.

2. L'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'autorisation de mise sur le marché est demandée examine la demande d'autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 32 et 33, établit un rapport d'évaluation et adopte la décision d'octroi ou de refus d'une autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 46, 47 et 48 ou à l'article 50, selon le cas, et aux dispositions nationales applicables.

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

SECTION 3

AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE VALABLES DANS PLUSIEURS ÉTATS MEMBRES

Article 36

Champ d'application de la procédure décentralisée

1. En vue d'obtenir une autorisation nationale de mise sur le marché d'un médicament dans plusieurs États membres pour le même médicament, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché introduit une demande auprès des autorités compétentes des États membres dans lesquels il cherche à obtenir une autorisation nationale de mise sur le marché.

2. Les autorités compétentes des États membres concernés par la procédure décentralisée examinent la demande d'autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 32, 33 et 37, et adoptent une décision d'octroi ou de refus d'une autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 46, 47 et 48 ou à l'article 50, selon le cas.

3. Les autorisations de mise sur le marché octroyées dans le cadre de la procédure décentralisée sont valables uniquement dans les États membres dont les autorités compétentes ont octroyé les autorisations de mise sur le marché.

Article 37

Procédure décentralisée

1. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure décentralisée introduit une demande d'autorisation de mise sur le marché fondée sur un dossier identique:

   a) auprès de l'autorité compétente de l'État membre choisi par le demandeur pour établir le rapport d'évaluation du médicament conformément à l'article 46, paragraphe 3, et pour agir conformément à la présente section (ci-après dénommé "État membre de référence pour la procédure décentralisée"), et

   b) auprès des autorités compétentes des autres États membres concernés par la procédure décentralisée.

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

   a) les renseignements et documents visés aux articles 7, 10 à 15 et 65;

   b) une liste des États membres concernés par la procédure décentralisée.

3. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché informe toutes les autorités compétentes de tous les États membres lorsqu'il introduit une demande en vertu du paragraphe 1.

Si cela s’avère nécessaire pour répondre aux besoins de patients dans un État membre, l’autorité compétente dudit État membre peut demander que son État membre devienne un État membre concerné par la procédure décentralisée et il informe de cette demande, dans un délai de trente jours à compter de la date d’introduction de la demande d'autorisation de mise sur le marché, le demandeur de l’autorisation de mise sur le marché et l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché transmet, dans les meilleurs délais, à l’autorité compétente dudit État membre la demande d'autorisation de mise sur le marché, à la réception de laquelle cet État membre est considéré comme un État membre concerné par la procédure décentralisée.

4. Lorsque, au cours de la validation de la demande, l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée estime que la demande d'autorisation de mise sur le marché est incomplète ou présente des insuffisances telles que cela pourrait empêcher l’évaluation de la demande, elle en informe le demandeur et fixe un délai raisonnable pour la présentation des renseignements et documents manquants.

Si le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ne fournit pas les renseignements et documents manquants dans ce délai, la demande est réputée avoir été retirée par le demandeur dans l'État membre de référence pour la procédure décentralisée ainsi que dans les autres États membres concernés par la procédure décentralisée.

5. Lorsque, au cours 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 suffisantes pour lui permettre de mener à terme son examen de la demande, l'examen de la demande peut être clôturé dans les 90 jours à compter de la date de validation de la demande.

Avant de clôturer son examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée résume les insuffisances par écrit. Sur cette base, l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée informe en conséquence le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché et les autorités compétentes des États membres concernés par la procédure décentralisée et fixe un délai pour qu'il soit remédié aux insuffisances. L'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché est suspendu jusqu'à ce que le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ait remédié à ces insuffisances. Si le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ne remédie pas à ces insuffisances dans ce délai fixé par l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée, l'examen de la demande est clôturé et la demande d'autorisation de mise sur le marché est réputée avoir été retirée par le demandeur dans l'État membre de référence et dans les autres États membres concernés par la procédure décentralisée.

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

6. Dans les cent-cinq jours à compter de la validation de la demande, l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée établit un rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice, et les transmet aux autres États membres concernés par la procédure décentralisée et au demandeur de l'autorisation de mise sur le marché.

7. Dans les 75 jours à compter de la réception du rapport d'évaluation, du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, et à moins que l'article 41 ne s'applique, les autorités compétentes des États membres concernés par la procédure décentralisée 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 de tous les États membres concernés, clôt la procédure et en informe le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché.

8. Dans les sept jours à compter de la réception des informations visées au paragraphe 7, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché fournit à l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée et à chacune des autorités compétentes des autres États membres concernés par la procédure décentralisée des traductions de grande qualité du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice.

9. Dans les trente jours à compter de la constatation de l'accord visé au paragraphe 7 du présent article, les autorités compétentes de l'État membre de référence pour la procédure décentralisée et les autorités compétentes des autres États membres concernés par la procédure décentralisée adoptent une décision conformément aux articles 46, 47 et 48 et en conformité avec le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice approuvés.

SECTION 4

RECONNAISSANCE MUTUELLE DES AUTORISATIONS NATIONALES DE MISE SUR LE MARCHE

Article 38

Champ d'application de la procédure de reconnaissance mutuelle

1. Lorsque, au moment de l'introduction d'une demande d'autorisation nationale de mise sur le marché dans un État membre donné, une autorisation nationale de mise sur le marché a déjà été octroyée pour le même médicament dans un ou plusieurs autres États membres conformément aux articles 46, 47 et 48, l'autorisation nationale de mise sur le marché qui a déjà été octroyée est reconnue conformément à l'article 39 dans l'État membre où la demande d'autorisation nationale de mise sur le marché est introduite.

2. Une demande de reconnaissance mutuelle d'une autorisation nationale de mise sur le marché qui a été octroyée dans un État membre conformément aux articles 46, 47 et 48 est introduite conformément à l'article 39.

Article 39

Procédure de reconnaissance mutuelle

1. Une demande de reconnaissance mutuelle d'une autorisation nationale de mise sur le marché est introduite:

   a) auprès de l'autorité compétente de l'un des États membres ayant octroyé l'autorisation nationale de mise sur le marché (ci-après dénommé "État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle"), et

   b) auprès des autorités compétentes des États membres concernés par la procédure de reconnaissance mutuelle, à savoir ceux dans lesquels le demandeur cherche à obtenir une autorisation nationale de mise sur le marché dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle.

2. La demande contient une liste des États membres concernés par la procédure de reconnaissance mutuelle.

3. Pendant une période d'un an à compter de l'octroi d'une autorisation nationale de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle refuse les demandes de reconnaissance mutuelle de cette autorisation nationale de mise sur le marché.

   Toutefois, lorsque l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle est informée par l'autorité compétente d'un autre État membre que cet État membre est intéressé par ledit médicament, le premier alinéa ne s'applique pas.

4. Le demandeur de l’autorisation de mise sur le marché informe toutes les autorités compétentes de tous les États membres lorsqu'il introduit une demande en vertu du paragraphe 1.

Si cela s’avère nécessaire pour répondre aux besoins de patients dans un État membre, l’autorité compétente dudit État membre peut demander que son État membre devienne un État membre concerné par la procédure de reconnaissance mutuelle et il informe de sa demande, dans un délai de trente jours à compter de la date de l’introduction de la demande d’autorisation de mise sur le marché, le demandeur de l’autorisation de mise sur le marché et l'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle. Le demandeur transmet dans les meilleurs délais à l’autorité compétente dudit État membre la demande de reconnaissance mutuelle, à la réception de laquelle cet État membre est considéré comme un État membre concerné par la procédure de reconnaissance mutuelle.

5. L'autorité compétente de l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle transmet le rapport d'évaluation accompagné du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice approuvés aux États membres concernés par la procédure de reconnaissance mutuelle et au demandeur dans un délai de trente jours à compter de la date de validation de la demande de reconnaissance mutuelle. Lorsqu'un État membre concerné par la procédure de reconnaissance mutuelle demande une mise à jour du rapport d'évaluation, le délai de la procédure peut être porté à 90 jours.

6. Dans les soixante jours à compter de la réception du rapport d'évaluation, du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, et à moins que l'article 41 ne s'applique, les autorités compétentes des États membres concernés par la procédure de reconnaissance mutuelle 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 entre l'État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle et les États membres concernés par la procédure de reconnaissance mutuelle, clôt la procédure et en informe le demandeur.

8. Dans les sept jours à compter de la réception des informations visées au paragraphe 7, le demandeur fournit à chacune des autorités compétentes des États membres concernés par la procédure de reconnaissance mutuelle des traductions de grande qualité du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice.

9. Dans les trente jours à compter de la constatation de l'accord visé au paragraphe 7 du présent article, les autorités compétentes des États membres concernés par la procédure de reconnaissance mutuelle adoptent une décision conformément aux articles 46, 47 et 48 et en conformité avec le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice approuvés.

SECTION 5

COORDINATION DES AUTORISATIONS NATIONALES DE MISE SUR LE MARCHE

Article 40

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

1. Il est institué un groupe de coordination de la procédure décentralisée et de la procédure de reconnaissance mutuelle (ci-après dénommé "groupe de coordination") 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, selon les procédures prévues aux sections 3 et 4 et à la présente section du présent chapitre et à l'article 98;

   b) examiner toute question relative à la pharmacovigilance pour les médicaments couverts par des autorisations nationales de mise sur le marché, conformément aux articles 112, 114, 116, 120 et 125;

   c) examiner toute question relative aux modifications des autorisations nationales de mise sur le marché, conformément à l'article 95, paragraphe 1.

   d) établir et publier une liste des médicaments pour lesquels un résumé harmonisé des caractéristiques du produit doit être élaboré, conformément à l'article 43;

   e) harmoniser le résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 43.

Aux fins de s'acquitter des tâches qui lui incombent en matière de pharmacovigilance visées au premier alinéa, point b), telles que 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 156 du règlement (UE) 2026/…[+] (ci-après dénommé "comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance").

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

Aux fins de s'acquitter des tâches qui leur incombent, 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 154 du règlement (UE) 2026/…[+] s'applique au groupe de coordination en ce qui concerne la transparence et l'indépendance de ses membres.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. L'Agence assure le secrétariat du 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 mis à la disposition du 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 dudit groupe et les travaux des autorités compétentes des États membres, dont les organismes consultatifs concernés par les autorisations nationales 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 de parvenir 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 41

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 37, paragraphe 7, ou à l'article 39, paragraphe 6, il existe un désaccord entre les États membres sur la question de savoir si l'autorisation nationale de mise sur le marché peut être octroyée, en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, l'État membre concerné fournit à l'État membre de référence pour la procédure décentralisée ou pour la procédure de reconnaissance mutuelle (ci-après dénommé «État membre de référence»), aux États membres concernés par la procédure décentralisée ou par la procédure de reconnaissance mutuelle (ci-après dénommés « 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, les États membres s'efforcent au mieux de parvenir à un accord sur les mesures à prendre. Ils offrent au demandeur de l'autorisation de mise sur le marché la possibilité de faire connaître son point de vue oralement ou par écrit. Si, dans un délai de soixante 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 de l'autorisation de mise sur le marché. La procédure prévue à l'article 37, paragraphe 9, ou à l'article 39, paragraphe 9, s'applique.

4. Si, dans le délai de soixante jours prévu au paragraphe 3 du présent article, il n'est pas possible de parvenir à un accord par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination, accompagnée d'une description détaillée des questions sur lesquelles les autres États membres n'ont pas été en mesure de parvenir à un accord et de toutes les positions divergentes des États membres présentées, est transmise à la Commission. Le groupe de coordination peut recommander que la Commission saisisse de la question le comité des médicaments à usage humain. La Commission applique la procédure prévue à l'article 45. Lorsque la Commission, de sa propre initiative ou sur la base de la recommandation du groupe de coordination, estime qu'il y a lieu de saisir le comité des médicaments à usage humain, l'article 44 s'applique également.

5. Dans le cas visé au paragraphe 4 du présent article, 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 45. Dans ce cas, l'autorisation nationale de mise sur le marché est octroyée sans préjudice de l'issue de cette procédure.

Article 42

Procédure de saisine en cas de décisions divergentes des États membres

Lorsque des demandes d'autorisation nationale de mise sur le marché ont été introduites conformément aux articles 7 et 10 à 15 concernant un médicament déterminé, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant l'autorisation nationale de mise sur le marché, sa modification, sa suspension ou sa révocation ou le résumé des caractéristiques du produit, l'autorité compétente de l'État membre ou la Commission peuvent saisir de la question le comité des médicaments à usage humain en vue de l’application de la procédure prévue aux articles 44 et 45.

Article 43

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 peuvent, chaque année, proposer au groupe de coordination une liste de médicaments pour lesquels un résumé harmonisé des caractéristiques du produit doit être élaboré.

2. Le groupe de coordination peut établir une liste de médicaments pour lesquels un résumé harmonisé des caractéristiques du produit doit être élaboré, en tenant compte des propositions soumises par les autorités compétentes de tous les États membres, et prend une décision relative à l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit pour ces médicaments, dont il informe la Commission.

3. Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président constate l'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 les autorisations de mise sur le marché concernées, conformément au calendrier de mise en œuvre prévu dans l'accord. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet aux autorités compétentes des États membres une demande appropriée de modification de l'autorisation de mise sur le marché, comprenant un résumé actualisé des caractéristiques du produit ainsi qu'une notice actualisée, suivant le calendrier de mise en œuvre prévu.

4. Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination ne parviennent pas à un accord par consensus, la position de la majorité des États membres représentés, accompagnée d'une description détaillée des questions sur lesquelles les autres États membres n'ont pas été en mesure de parvenir à un accord et de toutes les positions divergentes des États membres présentées, est communiquée à la Commission. La Commission applique la procédure prévue à l'article 45. Lorsque la Commission, de sa propre initiative ou sur la base de la recommandation du groupe de coordination, estime qu'il y a lieu de saisir le comité des médicaments à usage humain, l'article 44 s'applique également.

Article 44

Saisine du comité des médicaments à usage humain

1. Lorsque le comité des médicaments à usage humain est saisi d'une question, il examine la question et émet un avis motivé dans les soixante jours à compter de la date à laquelle il a été saisi de la question.

   Toutefois, en ce qui concerne les questions dont le comité des médicaments à usage humain est saisi conformément à l'articles 42, à l'article 43, paragraphe 4, ou à l'article 98, le délai visé au premier alinéa du présent paragraphe 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 que celui prévu au premier alinéa du présent paragraphe.

2. Afin d'examiner la question, le comité des médicaments à usage humain désigne l'un de ses membres comme rapporteur. Le comité des médicaments à usage humain peut également désigner des experts indépendants pour le conseiller sur des sujets spécifiques. Lorsqu'il désigne des 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 de l'autorisation de mise sur le marché 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 dont il est saisi et peut convoquer une audition publique conformément à l'article 153, paragraphe 1, du règlement (UE) 2026/…[+].

L'Agence, en consultation avec les parties concernées, établit les règles de procédurerelatives à l'organisation et à la conduite des auditions publiques, conformément à l'article 153, paragraphe 1, du règlement (UE) ..2026/...[+].

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

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

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

b) le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 65, doit être modifié;

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

c) l'autorisation nationale de mise sur le marché doit être octroyée sous réserve de certaines conditions jugées essentielles pour une utilisation sûre et efficace du médicament, y compris en matière de pharmacovigilance;

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

e) le médicament satisfait aux conditions énoncées à l'article 85 concernant les médicaments répondant à un besoin médical non satisfait.

Lorsque le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a l'intention de demander un réexamen de l'avis du comité des médicaments à usage humain, il notifie par écrit son intention à l'Agence dans les douze jours à compter de la réception de l'avis du comité des médicaments à usage humain et transmet les motifs détaillés de la demande à l'Agence dans un délai de soixante jours à compter de la réception de l'avis.

Dans les soixante jours à compter de la réception des motifs de la demande, le comité des médicaments à usage humain réexamine son avis conformément à l'article 13, paragraphe 2, troisième alinéa, du règlement (UE) 2026/…[+]. Les raisons qui motivent les conclusions formulées dans son avis définitif à l'issue de ce réexamen sont annexées au rapport d'évaluation visé à l'article 13, paragraphe 3, du règlement (UE) 2026/…[+].

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Dans les douze jours à compter de l’adoption par le comité des médicaments à usage humain de son avis définitif, l'Agence transmet cet avis définitif aux autorités compétentes des États membres, à la Commission et au demandeur de l’autorisation de mise sur le marché ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, accompagné d’un rapport décrivant l'évaluation du médicament et les raisons qui motivent ses conclusions.

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

a) un résumé des caractéristiques du produit, tel qu’il est visé à l'article 65;

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 en ce qui concerne l'usage sûr et efficace du médicament;

d) l'étiquetage et la notice.

Article 45

Décision de la Commission

1. Dans les douze jours à compter de la réception de l'avis du comité des médicaments à usage humain ou de la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination, comme énoncé à l'article 41, paragraphe 4, la Commission soumet au comité permanent des médicaments à usage humain visé à l'article 217, paragraphe 1, un projet de décision au sujet de la demande concernée (ci-après dénommé «projet de décision»), sur la base des exigences énoncées dans la présente directive.

   Dans des cas dûment justifiés, la Commission peut renvoyer l'avis du comité des médicaments à usage humain ou la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination à l'Agence ou au groupe de coordination, selon le cas, en vue d'un examen plus approfondi.

   Lorsqu'un projet de décision envisage d'octroyer une autorisation de mise sur le marché, il inclut ou fait référence aux documents visés à l'article 41, paragraphe 5, ou à l'article 44, paragraphe 5, deuxième alinéa.

   Lorsqu'un projet de décision diverge de l'avis du comité des médicaments à usage humain ou de la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination, la Commission fournit une explication détaillée des raisons de cette divergence.

   La Commission transmet le projet de décision aux autorités compétentes des États membres et au demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

2. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, une décision définitive dans les douze 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 217, paragraphes 2 et 3.

3. Lorsqu'un État membre soulève de nouvelles questions importantes d'ordre scientifique ou technique qui n'ont pas été abordées dans l'avis émis par le comité des médicaments à usage humain ou dans la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination, la Commission peut renvoyer la demande d'autorisation de mise sur le marché à l'Agence ou au groupe de coordination, selon le cas, en vue d'un examen plus approfondi. Dans ce cas, les procédures énoncées aux paragraphes 1 et 2 recommencent dès réception de la réponse de l'Agence ou du groupe de coordination.

4. La décision visée au paragraphe 2 est adressée à tous les États membres et communiquée pour information au demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les États membres concernés et l'État membre de référence adoptent une décision visant à octroyer, suspendre, refuser ou révoquer l'autorisation de mise sur le marché, ou à y apporter toute modification de ses termes qui peut être nécessaire pour la mettre en conformité avec la décision visée au paragraphe 2 dans les trente jours à compter de sa notification. Dans la décision d'octroi, de suspension, de refus, de révocation ou de modification de l'autorisation de mise sur le marché, les États membres font référence à la décision adoptée en vertu du paragraphe 2. Ils en informent l'Agence ou le groupe de coordination, selon le cas.

5. Lorsque la procédure prévue à l'article 44 et au présent article est engagée en vertu de l'article 98 et que son objet comprend des médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché en vertu de l'article 98, paragraphe 2, deuxième alinéa, la Commission adopte si nécessaire des décisions visant à modifier, suspendre ou révoquer les autorisations de mise sur le marché concernées, ou à refusant leur renouvellement, conformément au présent article.

SECTION 6

RESULTATS DE L'EXAMEN D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION NATIONALE DE MISE SUR LE MARCHE

Article 46

Octroi d'une autorisation nationale de mise sur le marché

1. Lorsque l'autorité compétente d'un État membre octroie une autorisation nationale de mise sur le marché, elle communique au demandeur de l'autorisation de mise sur le marché le résumé des caractéristiques du produit, la notice, l'étiquetage ainsi que toutes conditions établies conformément aux articles 47 et 48, et les 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 établissent 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'ERE et le système de pharmacovigilance mis en place pour le médicament concerné.

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

5. Le rapport public d'évaluation visé aux paragraphes 3 et 4 contient un résumé qui doit être écrit d'une manière compréhensible pour le public. Le résumé contient notamment une section relative aux conditions d'utilisation du médicament.

6. Les autorités compétentes des États membres mettent à la disposition du public, 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 les exigences particulières en matière d'information visés à l'article 18, paragraphe 1, points a) et b), ainsi que toutes conditions établies conformément aux articles 47 et 48 et toutes obligations imposées ultérieurement conformément à l'article 89, ainsi que les délais définis pour remplir les conditions et obligations applicables à chaque médicament qu'elles ont autorisé.

Article 47

Autorisation nationale de mise sur le marché soumise à certaines conditions

1. Une autorisation nationale de mise sur le marché d'un médicament peut être octroyée sous réserve de l'une ou de plusieurs des conditions suivantes:

a) l'adoption de certaines mesures visant à garantir 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) le respect de toute autre condition ou restriction concernant une utilisation sûre et efficace du médicament;

e) la mise en place d'un système de pharmacovigilance adéquat;

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

g) dans le cas de médicaments pour lesquels il existe une incertitude importante quant à la relation entre le critère de substitution et le résultat clinique escompté, le cas échéant et si cela est pertinent pour le rapport bénéfice/risque, une obligation postautorisation de démontrer le bénéfice clinique;

h) la réalisation d'études ERE postautorisation, la collecte de données de surveillance ou d'informations sur l'utilisation, ou la mise en œuvre de mesures appropriées d'atténuation des risques, lorsque des préoccupations 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 ou atténuées 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 postautorisation visée au premier alinéa, point f), est fondée sur les actes délégués adoptés en vertu de l'article 90.

2. L'autorisation nationale de mise sur le marché précise, lorsque cela est nécessaire, dans quels délais les conditions visées au paragraphe 1, premier alinéa, doivent être remplies.

Article 48

Autorisation nationale de mise sur le marché octroyée dans des circonstances exceptionnelles

1. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsque, en ce qui concerne une demande d'autorisation de mise sur le marché introduite au titre de l'article 7 pour un médicament ou une demande de modification d'une autorisation de mise sur le marché existante introduite au titre de l'article 94 pour une nouvelle indication thérapeutique, le demandeur n'est pas en mesure de fournir des données exhaustives sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'utilisation, l'autorité compétente de l'État membre peut, par dérogation à l'article 7, octroyer une autorisation nationale de mise sur le marché au titre de l'article 46, sous réserve de conditions spécifiques, lorsque les exigences suivantes sont remplies:

   a) le demandeur a démontré, conformément à l'annexe II, qu'il existe des raisons objectives et vérifiables justifiant pour lesquelles il n'est pas en mesure de présenter des données exhaustives sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'utilisation;

   b) à l'exception des données visées au point a), la demande est complète 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 et de garantir 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 des mesures appropriées lorsque cela est nécessaire.

2. Le maintien de la nouvelle indication thérapeutique autorisée et de la validité de l'autorisation nationale de mise sur le marché octroyée dans des circonstances exceptionnelles est soumis à une réévaluation des conditions énoncées au paragraphe 1, effectuée conformément au paragraphe 3.

3. Les autorités compétentes des États membres réévaluent les conditions énoncées au paragraphe 1 deux ans après la date à laquelle la nouvelle indication thérapeutique a été autorisée ou l'autorisation nationale de mise sur le marché a été octroyée, ou dans un délai plus court spécifié par les autorités compétentes des États membres, et, par la suite, à une fréquence fondée sur les risques à déterminer par les autorités compétentes des États membres et indiquée dans l'autorisation nationale de mise sur le marché.

La réévaluation des conditions 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 maintenir la validité de l'autorisation nationale de mise sur le marché octroyée dans des circonstances exceptionnelles.

Article 49

Validité et renouvellement des autorisations nationales de mise sur le marché

1. Sans préjudice du paragraphe 4, l'autorisation nationale 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 octroyée conformément à l'article 48, paragraphe 1, est valable pour cinq ans.

Par dérogation au premier alinéa, l’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 d'une autorisation de mise sur le marché peut introduire une demande de renouvellement de l’autorisation nationale de mise sur le marché visée au paragraphe 1, deuxième ou troisième alinéa. Cette demande est introduite au moins neuf mois avant que la validité de l'autorisation nationale de mise sur le marché n'expire.

3. Une fois que la demande de renouvellement a été introduite 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 sur le renouvellement.

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 nationale de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée.

Article 50

Refus d'une autorisation nationale de mise sur le marché

1. L'autorité compétente de l'État membre refuse d'octroyer une autorisation nationale de mise sur le marché lorsque, après vérification des renseignements et documents visés à l'article 7 et sous réserve des exigences spécifiques prévues aux articles 10 à 15, elle estime que:

   a) des renseignements ou documents parmi ceux présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes à l'article 7, paragraphes 1 à 6, ou aux articles 10 à 15;

   b) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable;

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

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

   e) l'ERE est incomplète ou insuffisamment étayée, ou les risques relevés dans l'ERE n'ont pas été suffisamment pris en compte par le demandeur, y compris au moyen de mesures d'atténuation des risques, à moins que le demandeur n'ait dûment justifié et étayé les raisons pour lesquelles l'ERE est incomplète ou insuffisamment étayée, et que l'autorité compétente de l'État membre n'estime que l'autorisation de mise sur le marché peut être accordée à condition que des études ERE postautorisation soient réalisées ou que des mesures d'atténuation des risques soient mises en œuvre, comme visé à l'article 47, paragraphe 1, point h).

e) l'étiquetage et la notice proposés par le demandeur ne sont pas conformes au chapitre VI ou ne correspondent pas aux renseignements figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.

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

SECTION 7

EXIGENCES SPECIFIQUES APPLICABLES AUX MEDICAMENTS PEDIATRIQUES

Article 51

Conformité au plan d'investigation pédiatrique approuvé

1. L'autorité compétente de l'État membre dans lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché ou une demande de modification d'une autorisation de mise sur le marché est introduite au titre du présent chapitre ou du chapitre VIII vérifie si la demande est conforme aux exigences prévues à l'article 7, paragraphe 5.

2. Lorsqu'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou une demande de modification d'une autorisation de mise sur le marché est introduite conformément à la procédure prévue au présent chapitre, section 3 ou 4, la vérification de la conformité, y compris, selon qu'il convient, la demande d'un avis de l'Agence conformément au paragraphe 3, point b), est effectuée par l'État membre de référence.

3. Le comité des médicaments à usage humain peut, dans les cas suivants, être invité à rendre un avis sur la question de savoir si les études réalisées par le demandeur sont conformes au plan d'investigation pédiatrique approuvé conformément à l'article 79 du règlement (UE) 2026/…[+]:

   a) par le demandeur, avant l'introduction d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une demande 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 d'une demande de modification d'une autorisation de mise sur le marché qui ne comprend pas déjà un tel avis.

4. Dans le cas d'une demande visée au paragraphe 3, point a), le demandeur n'introduit pas sa demande jusqu'à ce que le comité des médicaments à usage humain ait rendu son avis, dont une copie est jointe à la demande.

5. Les États membres tiennent dûment compte de tout avis rendu 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 conclut que les études ne sont pas conformes au plan d'investigation pédiatrique approuvé, le médicament ne peut prétendre aux récompenses et incitations prévues à l'article 88.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Article 52

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 au présent chapitre ou au chapitre VIII:

   a) les résultats de toutes les études réalisées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé visé à l'article 7, paragraphe 5, point a), sont inclus dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, dans la notice du médicament concerné; ou

   b) toute dérogation visée à l'article 7, paragraphe 5, point b), 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 reflète les résultats d'études réalisées en conformité avec 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 de l'État membre met à la disposition du public les conclusions de l'évaluation concernant le respect du plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme.

3. Le comité des médicaments à usage humain peut être saisi, dans le cadre de la procédure prévue aux articles 44 et 45, 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 conformément au présent chapitre ou au chapitre VIII et protégés soit par un certificat complémentaire de protection en vertu du règlement (CE) nº 469/2009, soit par un brevet qui remplit les conditions pour l'octroi d'un certificat complémentaire de protection.

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 53

Statut de prescription des médicaments

1. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est octroyée, les autorités compétentes précisent, en appliquant les critères prévus à l'article 54, le statut de prescription du médicament comme suit:

   a) médicament soumis à prescription médicale; ou

   b) médicament non soumis à prescription médicale.

2. Les autorités compétentes des États membres peuvent prévoir des sous-catégories de médicaments qui sont soumis aux statuts de prescription suivants:

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

b) médicaments soumis à prescription médicale spéciale;

c) médicaments soumis à prescription médicale restreinte, dont l'utilisation est réservée à des domaines spécialisés spécifiques.

Article 54

Médicaments soumis à prescription médicale

1. Un médicament est soumis à prescription médicale en vertu de l'article 53, paragraphe 1, point a), lorsqu'il:

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

b) est utilisé souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales et risque dès lors de présenter un danger directement ou indirectement pour la santé humaine;

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

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

e) est un antimicrobien; ou

f) contient une substance active qui est persistante, bioaccumulable et toxique; très persistante et très bioaccumulable; persistante, mobile et toxique; ou très persistante et très mobile, et pour laquelle une prescription médicale est requise en tant que mesure de réduction des risques pour l'environnement, à moins que d'autres conditions d'utilisation ne justifient qu'il en soit autrement.

2. Les États membres peuvent imposer une ou plusieurs des conditions suivantes à la prescription de médicaments visés au paragraphe 1, point e), ou à la prescription de médicaments contenant des substances actives visées au paragraphe 1, point f):

a) limiter la quantité prescrite à ce qui est nécessaire au traitement ou à la thérapie en question;

b) restreindre la validité de la prescription médicale; ou

c) soumettre certains antimicrobiens à une prescription médicale spéciale ou à une prescription médicale restreinte.

3. Lorsqu'un État membre prévoit qu'une sous-catégorie de médicaments est soumise à prescription médicale spéciale, il tient compte, du fait que:

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

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

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

4. Lorsqu'un État membre prévoit qu'une sous-catégorie de médicaments est soumise à prescription médicale restreinte, il tient compte du fait que:

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

b) le médicament est ou non utilisé dans le traitement de maladies qui ne peuvent être diagnostiquées qu'en milieu hospitalier ou dans des établissements disposant de moyens de diagnostic adéquats, quel que ce soit le lieu où le médicament est administré et quel que soit le lieu où le suivi du traitement est effectué;

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

5. L’autorité compétente d’un État membre peut déroger à l'application des paragraphes 1, 3 et 4 en tenant compte des éléments suivants:

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

b) à l'exception des médicaments visés au paragraphe 1, point e), d'autres conditions d'utilisation qu'elle a spécifiées.

6. L’autorité compétente d’un État membre peut déroger à l'application des paragraphes 1, 3 et 4 pour les médicaments visés au paragraphe 1, point e), à usage topique.

7. Si un État membre ne prévoit pas de sous-catégories de médicaments, l’autorité compétente de cet État membre tient néanmoins compte des critères prévus aux paragraphes 3 et 4 du présent article pour déterminer si un médicament donné est un médicament soumis à prescription médicale.

Article 55

Médicaments non soumis à prescription médicale

Un médicament n'est pas soumis à prescription médicale s'il ne remplit pas les critères prévus à l'article 54, paragraphes 1, 3 et 4 ou si l'article 54, paragraphe 5 ou 6, est applicable.

Article 56

Modification du statut de prescription

Lorsque des éléments nouveaux sont portés à leur connaissance, les autorités compétentes réexaminent et, le cas échéant, modifient le statut de prescription d'un médicament en appliquant les critères énumérés à l'article 54.

En cas de pénurie potentielle, attendue ou effective d'un médicament qui met en danger les besoins des patients ou la santé publique, les autorités compétentes des États membres peuvent modifier temporairement le statut de prescription d'un médicament de "non soumis à prescription médicale" à "soumis à prescription médicale" ou de "soumis à prescription médicale" à "soumis à prescription médicale restreinte". La modification est retirée dès que la pénurie ou le risque de pénurie a cessé d'exister.

Article 57

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 de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, ne se réfère pas aux résultats de ces essais ou études lors de l'examen d'une demande émanant d'un autre demandeur d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un autre titulaire d'une autorisation de mise sur le marché visant à modifier le statut de prescription de la même substance pendant une période d'un an après l'autorisation de la modification initiale.

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

Article 58

Obligations générales

1. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché a été octroyée, 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. 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 d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament mis sur le marché dans un État membre notifie à l'autorité compétente de cet État membre la date de mise sur le marché du médicament dans cet État membre, en tenant compte des différentes présentations autorisées.

3. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est retirée, toutes les dispositions pertinentes de la présente directive et du règlement (UE) 2026/…[+] continuent de s'appliquer au médicament qui avait été mis sur le marché au titre de cette autorisation de mise sur le marché avant la date du retrait pendant une période appropriée. Cette période est approuvée par l'autorité compétente avant le retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament mis sur le marché dans un État membre assure, dans les limites de sa responsabilité, l'approvisionnement approprié et continu, en ce qui concerne ce médicament, des distributeurs en gros, des pharmacies et des autres personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à répondre aux besoins des patients de cet État membre.

Les modalités de mise en œuvre du premier alinéa doivent être justifiées par des raisons de protection de la santé publique et être proportionnées par rapport à l'objectif de cette protection, conformément au traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, notamment en ce qui concerne la libre circulation des marchandises et la concurrence.

5. À tous les stades de la fabrication et de la distribution, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assure et vérifie que les matières de départ, les ingrédients des médicaments et les médicaments eux-mêmes sont conformes aux exigences de la présente directive et, le cas échéant, au règlement (UE) 2026/…[+] et à d'autres dispositions du droit de l'Union.

6. Dans le cas d'une association intégrale d'un médicament et d'un dispositif médical et d'une association d'un médicament et d'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 aux exigences de la présente directive et du règlement (UE) 2026/…[+].

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

8. Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché estime 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 ou au règlement (UE) 2026/…[+], il:

   a) prend immédiatement les mesures correctives nécessaires pour que ce médicament soit mis en conformité, ou retiré ou rappelé, selon qu'il convient; et

   b) en informe immédiatement les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, et les distributeurs concernés.

9. Sur demande, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché remet aux autorités compétentes des États membres ou à l'Agence, selon le cas, des échantillons gratuits en quantité suffisante pour permettre que des contrôles des médicaments qu'il a mis sur le marché soient effectués.

10. Sur demande, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique à l'autorité compétente de l'État membre ou à l'Agence, selon le cas, toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament et toute information qu'il détient en relation avec le volume de prescriptions médicales du médicament.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Article 59

Exigences spécifiques relatives à la mise à disposition et à la fourniture d'un médicament dans un État membre

1. Afin de faciliter l'accès à un médicament couvert par une autorisation de mise sur le marché valable sur le territoire d'un État membre et soumis à la protection réglementaire visée à l'article 83 ou, le cas échéant, à l'exclusivité commerciale conformément à l'article 73 du règlement (UE) 2026/…[+], un État membre peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de mettre le médicament sur le marché de cet État membre et d'assurer sa fourniture de manière à répondre aux besoins des patients de l'État membre en question selon les spécifications indiquées par cet État membre.

2. Aux fins du paragraphe 1, un État membre peut exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il prenne une ou plusieurs des mesures suivantes:

   a) soumettre une demande valable de fixation des prix et de remboursement, conformément au droit national;

   b) satisfaire aux exigences spécifiques applicables aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans les procédures de passation de marchés, conformément au droit national et au droit de l'Union;

   c) établir un plan de déploiement, conformément au paragraphe 3.

   Les modalités pratiques de mise en œuvre des exigences visées au présent paragraphe sont proportionnées à l'objectif poursuivi et conformes au droit de l'Union.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Aux fins du paragraphe 2, point c), le plan de déploiement contient des informations sur la fourniture du médicament par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au cours d'une période donnée dans l'État membre concerné. Le plan de déploiement est préparé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et approuvé par l'État membre concerné. L'État membre peut, lorsque cela se justifie, exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il mette à jour le plan de déploiement.

4. Les demandes présentées en vertu du paragraphe 1, ainsi que les modalités pratiques visées au paragraphe 2, sont communiquées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans un délai d'un an à compter de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné. La communication au titre du présent paragraphe contient une référence explicite au présent article.

   Aux fins de la mise en œuvre du présent article, l'État membre et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché coopèrent de bonne foi et s'efforcent au mieux d'assurer, dans les limites de leur responsabilité, la disponibilité et la fourniture du médicament concerné.

5. Lorsque, dans un délai de trois ans à compter de la date à laquelle un État membre a présenté sa demande en vertu du paragraphe 2 du présent article, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas, dans les limites de ses responsabilités, mis le médicament à disposition et ne l'a pas fourni de manière continue au cours de cette période de manière à répondre aux besoins des patients au sein de l'État membre demandeur, la protection réglementaire du marché pour ce médicament prévue à l'article 83, paragraphe 2, de la présente directive et, le cas échéant, l'extension de l'exclusivité commerciale prévue à l'article 74, paragraphe 1, du règlement (UE) 2026/…[+] ne s'appliquent pas dans cet État membre. En pareils cas, l'article 169, paragraphe 5, de la présente directive s'applique.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. L'État membre met les informations visées au paragraphe 5 à la disposition du public dans les meilleurs délais. Pour les médicaments autorisés conformément au règlement (UE) 2026/…[+], l'État membre informe également l'Agence.

7. Par dérogation à l'article 83, paragraphe 1, une demande d'autorisation de mise sur le marché peut être validée et évaluée par les autorités compétentes des États membres ou par l'Agence six ans après le début de la période de protection réglementaire des données du médicament de référence, lorsque le médicament est un médicament générique ou un médicament biosimilaire et qu'un État membre a mis à la disposition du public des informations relatives à ce médicament de référence conformément au paragraphe 6.

   Les autorisations de mise sur le marché validées et évaluées conformément au premier alinéa ne sont pas octroyées avant l'expiration de la période réglementaire de protection des données.

8. Le présent article n'affecte pas l'application de la législation ou des règles de procédure nationales, y compris en matière de fixation des prix et de remboursement, de marchés publics ou toute autre procédure, qui visent à mettre à disposition et à fournir le médicament concerné sur le territoire des États membres à tout moment après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

   Le présent article n'affecte pas non plus le droit des titulaires d'autorisations de mise sur le marché de mettre à disposition et de fournir le médicament concerné dans un État membre en suivant les procédures pertinentes prévues par le droit national, qu'une demande ait été présentée ou non par cet État membre conformément au paragraphe 1.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

9. 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[50] (ci-après dénommé "comité pharmaceutique"). La Commission peut inviter les organismes chargés des évaluations des technologies de la santé visés dans le règlement (UE) 2021/2282 du Parlement européen et du Conseil[51] ou les organismes nationaux chargés de la fixation des prix et du remboursement des médicaments, selon les besoins, à participer aux délibérations du comité pharmaceutique.

Le comité pharmaceutique peut procéder à un échange de vues sur les mesures nationales envisagées dans le cas où les obligations prévues par le présent article ne sont pas respectées.

10. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché s'acquittent des obligations prévues par le présent article, sauf dans des circonstances exceptionnelles et imprévisibles, telles que celles liées à des perturbations de l'approvisionnement, ou dans d'autres circonstances dûment justifiées échappant complètement au contrôle du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dont les conséquences n'auraient pas pu être évitées même si toutes les meilleures mesures raisonnables avaient été prises. En pareils cas, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit une explication de la situation et des circonstances ainsi qu'une justification des raisons du non-respect de l'obligation.

---

50 Décision 75/320/CEE du Conseil du 20 mai 1975 portant création d'un comité pharmaceutique (JO L 147 du 9.6.1975, p. 23, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1975/320/oj).

51 Règlement (UE) 2021/2282 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2021 concernant l'évaluation des technologies de la santé et modifiant la directive 2011/24/UE (JO L 458 du 22.12.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj).

Article 60

Obligation de déclarer un soutien financier public

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché déclarent publiquement tout soutien financier direct reçu de toute autorité publique, de tout organisme financé par des fonds publics, de toute organisation philanthropique, ou de toute organisation ou tout fonds à but non lucratif, lié à des activités ayant trait à la recherche et au développement d'un médicament 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.

2. Dans les trente jours à compter de 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 la date de réception;

      ii) l'entité qui a fourni le soutien financier visé au point i);

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

   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 au moyen d'une page internet prévue à cet effet;

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

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

4. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché tiennent à jour le lien électronique et, le cas échéant, mettent à jour le rapport chaque année.

5. Les États membres prennent les mesures appropriées pour veiller à ce que les paragraphes 1, 2 et 4 soient respectés par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché établis sur leur territoire.

6. La Commission adopte des actes d'exécution pour définir les principes et le format applicables aux informations à communiquer en vertu du paragraphe 2, au plus tard le... [18 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 217, paragraphe 2.

Article 61

Traçabilité des substances utilisées dans la fabrication des médicaments

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché garantit, 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 supposée 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 supposée 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 des États membres ou de l'Agence, selon le cas, 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 une substance active, une matière de départ, un excipient ou toute autre substance utilisée dans la fabrication d'un médicament visés au paragraphe 2 ont été fournis. Ces informations sont, sur demande, mises à la disposition des autorités compétentes des États membres ou de l'Agence, selon le cas.

Article 62

Mise sur le marché de médicaments avec des indications pédiatriques

Lorsqu'un médicament est autorisé avec une indication pédiatrique à la suite de l'achèvement d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé et que ce médicament a 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 ans à compter de la date à laquelle celui-ci a été autorisé avec cette indication pédiatrique, en tenant compte de l'indication pédiatrique dans tous les États membres où le médicament est déjà mis sur le marché.

Un registre, placé sous la coordination de l'Agence et rendu accessible au public, indique les délais qui s'appliquent en vertu du présent article.

Article 63

Suspension de la mise sur le marché de médicaments pédiatriques

Dans le cas où un médicament est autorisé avec une indication pédiatrique et où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a bénéficié des récompenses et incitations prévues à l'article 88 de la présente directive ou à l'article 95 du règlement (UE) 2026/…[+], si ces périodes de protection sont arrivées à échéance et si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a l'intention de suspendre la mise sur le marché de ce médicament, ce dernier transfère l'autorisation de mise sur le marché à un tiers ou autorise un tiers, qui a déclaré qu'il avait l'intention de poursuivre la mise sur le marché du médicament en question, à recourir à la documentation pharmaceutique, non clinique et clinique figurant dans le dossier du médicament sur la base de l'article 15 de la présente directive.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, de son intention de suspendre la mise sur le marché du médicament au moins douze mois avant cette suspension. Les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, rendent cette information publique.

Article 64

Responsabilité du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

L'octroi d'une autorisation de mise sur le marché ne porte pas atteinte à la responsabilité civile et pénale du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Chapitre VI
Informations sur le produit

Article 65

Résumé des caractéristiques du produit

1. Le résumé des caractéristiques du produit contient les renseignements énumérés à l'annexe V.

2. En ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché octroyées au titre des articles 10à 13 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 possible du médicament et qui font partie du résumé des caractéristiques du produit du médicament de référence sont encore protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection pour les médicaments au moment de la mise sur le marché du médicament générique, biosimilaire, hybride ou biohybride, le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une modification d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique, biosimilaire, hybride ou biohybride peut demander que ces informations ne soient pas incluses dans son autorisation de mise sur le marché. En pareils cas, toutefois, toutes les informations de sécurité pertinentes relatives à l'utilisation sûre du médicament sont incluses dans le résumé des caractéristiques du produit.

Article 66

Principes généraux concernant la notice

1. Une notice est obligatoire pour les médicaments. La notice est mise à disposition par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans l'emballage en version papier et par voie électronique conformément aux spécifications, aux normes et au format précisés par les actes d'exécution adoptés en vertu du paragraphe 6.

2. La notice est rédigée et conçue de façon à être claire et compréhensible, en permettant aux utilisateurs d'agir de manière appropriée, si nécessaire avec l'aide de professionnels de santé.

3. Par dérogation au paragraphe 1, les États membres peuvent décider, pour des catégories spécifiques de médicaments ou pour tous les médicaments, après consultation des patients, des professionnels de santé et des autres parties prenantes concernées, que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne sont tenus de mettre à disposition qu'une version électronique de la notice.

   Si un État membre décide que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne sont tenus de mettre à disposition qu'une version électronique de la notice:

   a) le droit du patient d'obtenir une copie imprimée de la notice est garanti sur demande et à titre gratuit;

   b) cela n'empêche pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de fournir la notice en version papier, en plus de la version électronique, sur une base volontaire.

Il convient de veiller à ce que les informations sous format numérique soient facilement accessibles pour tous les patients. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est responsable de l'élaboration de la version électronique de la notice et il lui incombe de veiller à ce que les versions électronique et imprimée de la notice soient aisément accessibles au patient.

4. L'obligation de mettre la notice à disposition en version papier dans l'emballage dans un État membre ne constitue pas un motif justifiant un refus de la part du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de fournir le médicament dans cet État membre.

5. Par dérogation aux paragraphes 1 et 2 du présent article, lorsque les informations requises en vertu des articles 67 et 76 figurent directement sur l'emballage extérieur ou sur le conditionnement primaire, une notice n'est pas obligatoire.

6. La Commission adopte des actes d'exécution au plus tard le … [18 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la directive] afin:

   a) d'établir des normes et des formats communs pour la version électronique de la notice, le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage, en tenant compte des technologies disponibles;

   b) d'établir des critères applicables à la fourniture des informations sur le produit visées au point a) par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au moyen de plateformes et services numériques sécurisés, ainsi qu'à la mise à disposition, l'établissement, la gestion et l'accessibilité de ces plateformes et services numériques;

c) d'établir les procédures nécessaires pour valider la version électronique de la notice et les mettre à la disposition des patients;

d) de préciser les informations figurant sur l'emballage relatives à la manière d'accéder à la version électronique de la notice;

e) de préciser les modalités d'insertion du symbole mondial de la résistance aux antimicrobiens communément reconnu visé à l'article 72, paragraphe 2, dans la section de la notice qui contient des informations spécifiques sur le médicament concerné et des informations sur la résistance aux antimicrobiens et sur l'importance d'une utilisation et d'une élimination appropriées des antimicrobiens.

Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 217, paragraphe 2.

7. L'Agence met à disposition un système permettant d'intégrer les informations électroniques sur le produit après consultation des États membres et des parties prenantes concernées. Le système est mis à disposition au plus tard le … [18 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

8. Lors de l'accès à la notice par voie électronique, la protection des données à caractère personnel est garantie. 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 des activités de publicité et de commercialisation.

Article 67

Contenu de la notice

1. La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 65, paragraphe 1, et comprend les renseignements énumérés à l'annexe VI.

2. La notice reflète les résultats des consultations de groupes cibles de patients, afin de garantir sa lisibilité, sa clarté et sa facilité d'utilisation.

Article 68

Étiquetage figurant sur l'emballage extérieur ou le conditionnement primaire

1. Les mentions d'étiquetage énumérées à l'annexe IV apparaissent sur l'emballage extérieur des médicaments ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire, à l'exception de l'emballage visé à l'article 69, paragraphes 2 et 3.

2. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 pour:

   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 de mentions d'étiquetage obligatoires qui doivent figurer sur l'emballage extérieur des emballages multinationaux qui sont également multilingues

Article 69

Étiquetage figurant sur des blisters ou des petits conditionnements primaires

1. Les mentions d'étiquetage figurant à l'annexe IV apparaissent sur les conditionnements primaires autres que ceux visés aux paragraphe 2 et 3.

2. Les conditionnements primaires qui se présentent sous la forme de blisters et qui sont contenus dans un emballage extérieur conforme aux exigences prévues aux articles 68 et 76 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 qui met le médicament sur le marché;

   c) la date de péremption;

   d) le numéro du lot de fabrication.

3. Les petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de faire figurer les mentions prévues aux articles 68 et 76 doivent porter au moins les mentions suivantes:

   a) le nom du médicament et, si nécessaire, la voie d'administration;

   b) le mode d'administration, s'il ne ressort pas déjà de manière évidente du nom du médicament ou de la voie d'administration du médicament visés au point a);

c) la date de péremption;

d) le numéro du lot de fabrication;

e) le contenu en poids, en volume ou en unités.

Article 70

Dispositifs de sécurité

1. Les médicaments soumis à prescription médicale sont dotés des dispositifs de sécurité visés au point p) de l'annexe IV, à moins qu'ils ne figurent sur la liste établie conformément au paragraphe 2, deuxième alinéa, point b).

Les médicaments non soumis à prescription médicale ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité visés au point p) de l'annexe IV, à moins qu'ils ne figurent sur la liste établie conformément au paragraphe 2, deuxième alinéa, point b), ou que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne décide d'afficher ces dispositifs.

2. La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 218 afin de compléter l'annexe IV en fixant des règles détaillées concernant les dispositifs de sécurité.

Ces actes délégués établissent:

a) les caractéristiques et spécifications techniques de l'identifiant unique des dispositifs de sécurité visés au point p) de 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 médicale, ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité visés au point p) de l'annexe IV et qui, dans le cas des médicaments non soumis à prescription médicale, doivent en être dotés;

c) les procédures de notification à la Commission, prévues au paragraphe 4, et un système rapide d'évaluation et de prise de décisions concernant cette notification en vue de la mise en œuvre du point b);

d) les modalités pour la vérification des dispositifs de sécurité visés à au point p) de l'annexe IV par les fabricants, les distributeurs en gros, les pharmaciens et les autres personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ainsi que par les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas;

e) des dispositions relatives à l'établissement, à la gestion et à l'accessibilité d'un 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 au point p) de l'annexe IV.

Pour établir les listes visées au deuxième alinéa, point b), la Commission tient 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 tels cas au jour concerné;

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 dotés des dispositifs de sécurité visés au point p) de l'annexe IV distribuée 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'impact des mesures de vérification sur les différents acteurs des chaînes d'approvisionnement soit proportionné.

Aux fins de l'application du deuxième alinéa, point e), les coûts liés au système de répertoires sont supportés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de fabrication du médicament doté des dispositifs de sécurité, selon le cas.

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 qu'elle est prévue dans 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 médicale pour lesquels elles estiment qu'il existe un risque de falsification et peuvent informer la Commission des médicaments qu'elles estiment ne pas être concernés par ce risque, conformément aux critères énoncés au paragraphe 2, troisième alinéa.

5. Les États membres peuvent, à des fins de remboursement ou de pharmacovigilance, élargir le champ d'application de l'identifiant unique des dispositifs de sécurité visés au point p) ii) de l'annexe IV à tout médicament soumis à prescription médicale ou faisant l'objet d'un remboursement.

6. Les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, peuvent, à des fins de remboursement, de pharmacovigilance ou de pharmaco-épidémiologie, ou pour surveiller toute pénurie potentielle, attendue ou effective d'un médicament, ainsi que pour évaluer la situation générale de l'approvisionnement afin d'éviter des pénuries, 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 au point p) de l'annexe IV à tout médicament.

Article 71

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 doit être conforme aux dispositions énoncées aux paragraphes 2 et 3.

2. L'étiquette du blindage de protection comporte les mentions prévues à l'article 68. En outre, l'étiquette 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 de radioactivité par dose ou par flacon et le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient.

3. Outre les exigences de l'article 68, l'étiquette du flacon comporte les renseignements suivants:

   a) le nom du médicament ou le code du médicament, y compris le nom ou le 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 spécifié au paragraphe 2.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce qu'une notice d'instructions détaillées soit 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 67, 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 72

Exigences particulières en matière d'information applicables aux antimicrobiens

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à mettre à la disposition des professionnels de santé, y compris par l'intermédiaire des délégués médicaux visés à l'article 178, 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 fournit des informations sur l'utilisation de l'antimicrobien. Tout matériel didactique de ce type est compatible avec le résumé des caractéristiques du produit et conforme à celui-ci.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prévoit une section au début de la notice des antimicrobiens contenant le symbole mondial de la résistance aux antimicrobiens, des informations spécifiques sur le médicament concerné et des informations sur la résistance aux antimicrobiens et sur l'importance d'une utilisation et d'une élimination appropriées des antimicrobiens.

Lorsqu'un État membre décide, conformément à l'article 66, paragraphe 3, premier alinéa, que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne sont tenus de mettre à disposition qu'une version électronique de la notice, les informations visées au premier alinéa du présent paragraphe sont également mises à la disposition des patients en version papier (ci-après dénommée "fiche de sensibilisation"). La fiche de sensibilisation est présentée de manière distincte et immédiatement visible. Toutefois, dans les cas dûment justifiés visés à l'article 78, un État membre peut décider d'exempter les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de l'obligation de mettre à la disposition des patients la fiche de sensibilisation en version papier.

3. Le texte des informations visées au paragraphe 2 est aligné sur l'annexe VI.

Article 73

Lisibilité

La notice, les mentions d'étiquetage et la fiche de sensibilisation visées au présent chapitre doivent être facilement lisibles et compréhensibles, et être indélébiles.

Article 74

Accessibilité aux personnes handicapées

Le nom du médicament, suivi de son dosage, s'il y a lieu, et de sa forme pharmaceutique, s'il y a lieu, figure également en braille sur l'emballage extérieur. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que la notice visée à l'article 66 soit gratuitement mise à disposition, sur la demande des organisations de patients, dans des formats appropriés pour les personnes handicapées, dont les personnes aveugles et malvoyantes.

Article 75

Exigences des États membres en matière d'étiquetage

1. Nonobstant l'article 81, 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;

   c) le statut de prescription du médicament, conformément au chapitre IV;

   d) l'authenticité et l'identification des médicaments conformément à l'article 70, paragraphe 5.

   e) l'identité du médicament conformément aux exigences nationales, y compris pour des raisons statistiques.

2. En ce qui concerne les médicaments pour lesquels une autorisation centralisée de mise sur le marché comme visé à l'article 6 a été octroyée, les États membres, lorsqu'ils appliquent le présent article, tiennent compte des lignes directrices détaillées publiées en vertu de l'article 80.

Article 75

Symboles et pictogrammes

L'emballage extérieur ou, lorsqu'il n'y a pas d'emballage extérieur, le conditionnement primaire, et la notice peuvent comporter des symboles ou des pictogrammes visant à expliciter certains renseignements ou informations visés à l'article 67, paragraphe 1, et aux articles 68 et 72, ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit qui sont utiles pour le patient, à l'exclusion de tout élément pouvant présenter un caractère promotionnel.

Article 77

Exigences en matière de langues

1. La notice et les mentions d'étiquetage visées à l'article 67, paragraphe 1, et à l'article 68, paragraphe 1, 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 par ledit État membre aux fins de la présente directive.

   La version électronique de la notice est rédigée également en anglais.

2. Le paragraphe 1 ne fait pas obstacle à ce que la notice et les mentions d'étiquetage figurent en plusieurs langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées.

3. La fiche de sensibilisation visée à l'article 72, paragraphe 2, figure dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées par ledit État membre aux fins de la présente directive.

4. Un État membre peut dispenser totalement ou partiellement de l'obligation de rédiger la notice, les mentions d'étiquetage et la fiche de sensibilisation dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées par ledit État membre aux fins de la présente directive.

5. Par dérogation au paragraphe 1, 3 ou 4, dans le cas des emballages multilingues ou des emballages multinationaux qui sont également multilingues, les États membres peuvent permettre que la notice, les mentions d'étiquetage et la fiche de sensibilisation ne figurent que dans une langue officielle de l'Union communément comprise dans les États membres où l'emballage multilingue ou l'emballage multinational qui est également multilingue est mis sur le marché.

Article 78

Dérogations aux exigences relatives à l'étiquetage et à la notice accordées par les États membres

Les autorités compétentes des États membres peuvent, sous réserve des mesures qu'elles estiment nécessaires pour protéger la santé publique, dispenser de l'obligation de faire figurer les mentions requises en vertu des articles 67, 68 et 69 dans 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 dans le cas d'emballages ou de notices multilingues ou multinationaux;

d) en cas d'urgence de santé publique;

e) afin de faciliter l'accès aux médicaments dans les États membres.

Article 79

Approbation de l'étiquetage et de 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 des États membres ou à l'Agence, selon le cas, lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché est introduite. Sont, par ailleurs, fournis à aux autorités compétentes des États membres ou à l'Agence, selon le cas, 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 du médicament si l'étiquetage ou la notice ne sont pas conformes au 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 qui n'est pas lié au résumé des caractéristiques du produit est soumis aux autorités compétentes des États membres ou à l'Agence, selon le cas. Si les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, ne se sont pas prononcées contre le projet de modification dans un délai de 90 jours à compter de l'introduction de la demande, le demandeur peut procéder à la mise en œuvre de la modification.

4. Le fait que les autorités compétentes ne refusent pas une autorisation de mise sur le marché en vertu du paragraphe 2 ou une modification de l'étiquetage ou de la notice en vertu du paragraphe 3 ne porte pas atteinte à la responsabilité légale de droit commun du fabricant et du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 80

Lignes directrices sur les mentions d'étiquetage

La Commission, en consultation avec les États membres et les parties concernées, formule et publie des lignes directrices détaillées concernant notamment:

a) la formulation de certaines mises en garde spéciales pour certaines catégories de médicaments;

b) la formulation relative à l'utilisation prudente des antimicrobiens;

c) les besoins particuliers d'information relatifs aux médicaments non soumis à prescription médicale;

d) la lisibilité des mentions d'étiquetage et des mentions de la notice;

e) les méthodes d'identification et d'authentification des médicaments;

f) les informations relatives aux excipients spécifiques qui figurent dans l'étiquetage des médicaments;

g) les dispositions harmonisées de mise en œuvre de l'article 75;

h) l'utilisation de symboles, pictogrammes et abréviations.

Article 81

Mise sur le marché de médicaments étiquetés

Les États membres ne peuvent pas interdire ou empêcher la mise sur le marché de médicaments sur leur territoire pour des motifs liés à l'étiquetage ou à la notice lorsque ceux-ci sont conformes aux exigences du présent chapitre.

Article 82

Non-respect des exigences relatives à l'étiquetage et à la notice

En cas de non-respect des dispositions du présent chapitre, les autorités compétentes des États membres peuvent, après une mise en demeure adressée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné non suivie d'effet, suspendre 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 le présent chapitre.

Chapitre VII

Protection réglementaire des données et protection réglementaire du marché, besoins médicaux non satisfaits et récompenses pour les médicaments pédiatriques

Article 83

Protection réglementaire des données et protection réglementaire du marché

1. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché a été octroyée pour un médicament conformément à l'article 7, paragraphe 2, de la présente directive, les données visées à l'annexe I qui ont été fournies en vue d'obtenir cette autorisation de mise sur le marché ne peuvent être invoquées par un autre demandeur d'une autorisation de mise sur le marché pour une autorisation ultérieure de mise sur le marché pendant une période de huit ans à compter de la date à laquelle l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament a été octroyée ou de neuf ans à compter de cette date dans les cas où une année supplémentaire de protection des données est accordée conformément à l'article 41, paragraphe 1, du règlement (UE) 2026/…[+] (ci-après dénommée "période de protection réglementaire des données"). En ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché qui font partie d'une même autorisation globale de mise sur le marché conformément à l'article 6, paragraphe 2, de la présente directive, la période de protection réglementaire des données commence à la date à laquelle l'autorisation initiale de mise sur le marché a été octroyée dans l'Union.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Un médicament couvert par une autorisation ultérieure de mise sur le marché visée au paragraphe 1 ne peut être mis sur le marché pendant une période d'un an après l'expiration de la période de protection réglementaire des données (ci-après dénommée "période de protection réglementaire du marché"). La période de protection réglementaire du marché peut être prolongée conformément à l'article 84.

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 l'accès à ses données fournies conformément à l'annexe I au moyen d’une lettre d’accès conformément à l'article 15.

4. Par dérogation aux paragraphes 1 et 2, lorsqu'une licence obligatoire a été octroyée par une autorité compétente de l'Union, en vertu du règlement (UE) 2025/2645 ou de cadres nationaux relatifs à l'octroi de licences obligatoires, la protection réglementaire des données et la protection réglementaire du marché à l'égard du titulaire de cette licence est suspendue dans la mesure où la licence obligatoire l'exige et pendant la durée pour laquelle la licence obligatoire a été octroyée et sur le territoire des États membres pour lesquels la licence obligatoire a été octroyée.

5. La période de protection réglementaire des données s'applique également dans les États membres dans lesquels le médicament n'est pas ou plus autorisé.

6. Les autorités compétentes des États membres mettent à disposition sur leur site internet la liste des médicaments pour lesquels elles ont octroyé une autorisation nationale de mise sur le marché et qui sont protégés par la protection réglementaire des données et la protection réglementaire du marché, en indiquant la prolongation applicable en vertu de l'article 84. L'Agence établit et publie une liste des hyperliens vers les sites internet visés au présent paragraphe.

Article 84

Périodes supplémentaires de protection réglementaire du marché

1. La période de protection réglementaire du marché visée à l'article 83, paragraphe 2, est prolongée de douze mois:

   a) lorsque, lors de la demande d'autorisation initiale de mise sur le marché, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché démontre que le médicament répond à un besoin médical non satisfait comme visé à l'article 85; ou

   b) pour les médicaments contenant une nouvelle substance active, lorsque le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché démontre que:

      i) les essais cliniques à l'appui de la demande d'autorisation initiale de mise sur le marché utilisent un comparateur pertinent fondé sur des données probantes, conformément à l'avis scientifique fourni par l'Agence; et que

      ii) la demande d'autorisation de mise sur le marché a été introduite pour la première fois auprès de l'autorité compétente au sein de l'Union ou a été introduite au plus tard 90 jours à compter de l’introduction de la demande de première autorisation de mise sur le marché en dehors de l'Union; ou

c) pour les médicaments contenant une nouvelle substance active, lorsque le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché démontre que:

i) les essais cliniques à l'appui de la demande d'autorisation initiale de mise sur le marché utilisent un comparateur pertinent fondé sur des données probantes, conformément à l'avis scientifique fourni par l'Agence; et que

ii) des essais cliniques évaluant l'efficacité du médicament et utilisés aux fins de l'autorisation de mise sur le marché ont été réalisés dans plus d'un État membre; ou

d) pour les médicaments contenant une nouvelle substance active, lorsque le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché justifie qu'un essai clinique comme visé aux points b) i) et c) i) n'est pas possible ou approprié et démontre que:

i) des essais cliniques évaluant l'efficacité du médicament et utilisés aux fins de l'autorisation de mise sur le marché ont été réalisés dans plus d'un État membre; et que

ii) la demande d'autorisation de mise sur le marché a été introduite pour la première fois auprès de l'autorité compétente au sein de l'Union ou a été introduite au plus tard 90 jours à compter de l’introduction de la demande de première autorisation de mise sur le marché en dehors de l'Union.

Dans le cas d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle octroyée conformément à l'article 20 du règlement (UE) 2026/…[+], la prolongation visée au premier alinéa, point a), ne s'applique que si:

– dans les quatre ans à compter de 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 20, paragraphe 7, du règlement (UE) 2026/…[+]; et

– dans le cas des médicaments visés à l'article 85, paragraphe 1, point b) de la présente directive, les études visées à l'article 20, paragraphe 4, du règlement (UE) 2026/…[+] comprennent des essais cliniques qui utilisent, lorsque cela est possible et approprié, un comparateur pertinent fondé sur des données probantes.

2. La période de protection réglementaire du marché est prolongée d'un an supplémentaire si, pendant la période de protection réglementaire des données visée à l'article 83, paragraphe 1, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient une autorisation pour une ou plusieurs nouvelles indications thérapeutiques qui, lors de l'évaluation scientifique préalable à leur autorisation et sur la base des données justificatives fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, sont considérées comme apportant un bénéfice clinique important par rapport aux thérapies existantes. Cette prolongation ne peut être accordée qu'une seule fois.

3. La durée cumulée de la protection réglementaire du marché pour un médicament ne peut pas dépasser deux ans à compter de la date d'expiration de la protection réglementaire des données, sauf lorsqu'une année supplémentaire de protection réglementaire du marché est accordée conformément au paragraphe 2.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. L'Agence établit des lignes directrices scientifiques relatives aux critères permettant de proposer un comparateur pertinent fondé sur des données probantes pour les essais cliniques visé au paragraphe 1, points b) i) et c) i), en tenant compte des résultats de la consultation de la Commission et des autorités ou des organismes participant au processus de consultation visé à l'article 169 du règlement (UE) 2026/…[+].

Article 85

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 l'une des conditions suivantes est remplie:

   a) il n'existe pas de médicament autorisé dans l'Union pour cette maladie;

   b) l'utilisation de ce médicament pour une telle maladie entraîne une amélioration cliniquement pertinente de l'efficacité, ou de la sécurité avec une efficacité au moins comparable, par rapport aux médicaments existants ou à d'autres méthodes de prévention, de diagnostic ou de traitement autorisées dans l'Union.

2. Les médicaments désignés comme médicaments orphelins visés à l'article 69 du règlement (UE) 2026/…[+] sont considérés comme répondant à un besoin médical non satisfait.

3. L'Agence adopte des lignes directrices scientifiques à l'appui de l'application du présent article. À cette fin, elle consulte la Commission et les autorités ou organismes participant au processus de consultation visé à l'article 169 du règlement (UE) 2026/…[+].

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Article 86

Protection réglementaire des données pour les médicaments repositionnés

1. Une période de protection réglementaire des données de quatre ans est accordée pour un médicament en ce qui concerne une nouvelle indication thérapeutique qui n'avait pas été autorisée auparavant dans l'Union pour la ou les substances actives, à condition que:

   a) des études cliniques et, s'il y a lieu, des études ou essais non cliniques adéquats aient été réalisés en ce qui concerne la nouvelle indication thérapeutique, démontrant qu'elle apporte un bénéfice clinique important, et

   b) le médicament soit autorisé conformément aux articles 10 à 13 et n'ait pas bénéficié auparavant de la protection réglementaire des données, ou qu'une période de vingt-cinq ans se soit écoulée depuis l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché du médicament concerné.

2. La période de protection réglementaire des données visée au paragraphe 1 ne peut être accordée qu'une seule fois pour un médicament donné.

3. Pendant la période de protection réglementaire 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.

Article 87

Exception relative aux droits de propriété intellectuelle

1. La protection offerte par les droits conférés par un brevet ou les certificats complémentaires de protection de médicaments n'est pas considérée comme violée lorsque les études, essais et autres activités nécessaires sont réalisés aux fins:

   a) d'obtenir des autorisations de mise sur le marché, en particulier, de médicaments génériques, biosimilaires, hybrides ou biohybrides, et des autorisations de modifications ultérieures;

   b) de la réalisation d'évaluations des technologies de la santé telle qu'elle est définie à l'article 2, point 5), du règlement (UE) 2021/2282;

   c) d'obtenir des approbations en matière de fixation des prix et de remboursement;

   d) de se conformer aux exigences pratiques ultérieures liées aux activités visées aux points a), b) et c).

   e) de présenter une demande relative à des appels d'offres, conformément au droit de l'Union et au droit national, dans la mesure où elle n'entraîne pas la vente ou l'offre à la vente ou la commercialisation du médicament concerné pendant la période de protection offerte par les droits conférés par un brevet ou les certificats complémentaires de protection.

   Les activités réalisées exclusivement aux fins énoncées au premier alinéa peuvent couvrir, le cas échéant, l'introduction 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, y compris par des fournisseurs et prestataires de services tiers.

2. Les décisions adoptées concernant les activités visées au paragraphe 1 ne sont pas considérées comme portant atteinte à des droits de propriété intellectuelle au sens dudit paragraphe. Les droits de propriété intellectuelle sur le médicament de référence ne constituent pas un motif valable de refus, de révocation ou de suspension des décisions adoptées concernant les activités visées au paragraphe 1.

3. L'exception prévue par le présent article ne couvre pas la mise sur le marché des médicaments résultant de ces activités.

Article 88

Récompenses pour les médicaments pédiatriques

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.

Le premier alinéa s'applique également lorsque l'achèvement du plan d'investigation pédiatrique approuvé n'aboutit pas à l'autorisation d'une indication pédiatrique, mais que les résultats des études réalisées 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 52, paragraphe 2, de la présente directive ou à l'article 92, paragraphe 2, du règlement (UE) 2026/…[+] 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 qui aboutit à l'autorisation d'une nouvelle indication pédiatrique pour un médicament qui est protégé soit par un certificat complémentaire de protection en vertu du règlement (CE) nº 469/2009 , soit par un brevet qui remplit les conditions pour l'octroi d'un certificat complémentaire de protection, 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 du marché pour le médicament concerné, au motif que cette nouvelle indication pédiatrique apporte un bénéfice clinique important par rapport aux thérapies existantes, conformément à l'article 84, paragraphe 2.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Chapitre VIII
Mesures postérieures à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché

Article 89

Études postautorisation imposées

1. Après avoir octroyé une autorisation nationale de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre peut imposer au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché l'obligation:

   a) de réaliser une étude de sécurité postautorisation s'il existe des préoccupations quant aux risques liés à un médicament autorisé. Lorsque les mêmes préoccupations 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 réaliser une étude de sécurité postautorisation conjointe;

   b) de réaliser une étude d'efficacité postautorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. L'obligation de réaliser cette étude d'efficacité postautorisation est basée sur les actes délégués adoptés conformément à l'article 90, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 127;

   c) de réaliser toute autre étude postautorisation afin d'améliorer l'utilisation sûre et efficace du médicament, y compris des études d'optimisation du traitement sur la base d'expériences cliniques;

d) de réaliser une étude ERE postautorisation ou de collecter des données de surveillance ou des informations sur l'utilisation, s'il existe des préoccupations quant aux risques pour l'environnement ou la santé publique, y compris la résistance aux antimicrobiens, liés à un médicament autorisé ou à d'autres médicaments contenant la même substance active.

Si les mêmes préoccupations concernent plusieurs médicaments et que des études postautorisation sont jugées nécessaires, l'autorité compétente de l'État membre, après consultation de l'Agence, encourage les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés à réaliser une étude ERE postautorisation conjointe.

L'imposition d'une obligation visée au présent paragraphe est dûment justifiée, notifiée par écrit, et elle précise les objectifs et les délais pour la réalisation et la soumission de l'étude.

2. L'autorité compétente de l'État membre offre la possibilité au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de présenter des observations écrites en réponse à l'imposition d'une obligation conformément au paragraphe 1, dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

3. En fonction des observations écrites présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre retire ou confirme l'obligation imposée conformément au paragraphe 1. Si l'autorité compétente de l'État membre confirme l'obligation, l'autorisation nationale de mise sur le marché est modifiée de manière à y faire figurer ladite obligation comme condition de l'autorisation nationale de mise sur le marché et, le cas échéant, le système de gestion des risques est adapté en conséquence.

Article 90

Actes délégués sur les études d'efficacité postautorisation

Afin de déterminer les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être requises au titre des articles 47 et 89, la Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 pour préciser les mesures qui complètent les dispositions des articles 47 et 89.

Article 91

Enregistrement des conditions liées aux autorisations nationales de mise sur le marché

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché inclut toute condition relative à la sécurité ou à l'efficacité visée à l'article 47, paragraphe 1, points a) à g) et i), à l'article 48 et à l'article 89, paragraphe 1, points a), b) et c), dans le système de gestion des risques.

Article 92

Mise à jour de l'autorisation de mise sur le marché en fonction des évolutions scientifiques et technologiques

1. Après l'octroi d'une autorisation nationale de mise sur le marché conformément au chapitre III, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché 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 réalisés et apporte, au moyen d'une modification, tous les changements susceptibles d'être nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques communément acceptées.

Ces changements sont soumis à l'approbation de l'autorité compétente de l'État membre.

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 nouvelle information qui pourrait entraîner une modification des renseignements ou documents visés aux articles 7 et 10 à 14, à l'article 44, paragraphe 5, à l'article 65, 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 qui lui est imposée ou qui est imposée 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 nouvelle information 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 nationale de mise sur le marché, ainsi que des données concernant l'utilisation du médicament lorsque cette utilisation a lieu d'une manière non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

3. Le titulaire de l'autorisation nationale de mise sur le marché veille à ce que les termes de l'autorisation nationale de mise sur le marché, y compris 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 internet européen sur les médicaments institué conformément à l'article 106 du règlement (UE) 2026/…[+].

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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 demeure favorable. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché apporte, dans le délai fixé, 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 fixé à toute demande de l'autorité compétente de l'État membre 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 du dossier permanent du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit cette copie dans un délai maximal de sept jours suivant la réception de la demande.

6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché répond également de manière complète et dans le délai fixé à toute demande de l'autorité compétente de l'État membre 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 93

Mise à jour des plans de gestion des risques

1. Le titulaire de l'autorisation nationale de mise sur le marché d'un médicament visé aux articles 10 et 12, qui n'a pas présenté de plan de gestion des risques conformément à l'article 22 présente 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 10 et 12 est maintenue.

   Le plan de gestion des risques et son résumé sont présentés aux autorités compétentes des États membres concernés, dans les 60 jours à compter du 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 de l'autorisation nationale de mise sur le marché d'un médicament visé aux articles 10 et 12 l'obligation de présenter un plan de gestion des risques et un résumé de celui-ci lorsque:

   a) des mesures supplémentaires de réduction des risques ont été imposées en ce qui concerne le médicament de référence; ou

   b) cela est justifié pour des motifs de pharmacovigilance.

3. Dans les cas visés au paragraphe 1 et 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 2 est dûment justifiée par écrit, notifiée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et comprend le délai de présentation du plan de gestion des risques et du résumé de celui-ci au moyen d'une modification.

Article 94

Modification des autorisations nationales de mise sur le marché

1. La demande de modification d'une autorisation nationale de mise sur le marché introduite par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est introduite 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 nationale de mise sur le marché qui ont les incidences potentielles les plus élevées 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 modifications sont proportionnées aux risques et aux incidences associés. Ces procédures vont des procédures autorisant la mise en œuvre des modifications uniquement après approbation sur la base d'une évaluation scientifique complète, aux procédures autorisant la mise en œuvre immédiate des modifications suivie d'une notification adressée à l'autorité compétente de l'État membre par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Ces procédures peuvent également inclure les mises à jour par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des informations qu'il détient dans une base de données.

4. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 afin de compléter la présente directive en établissant ce qui suit:

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 nationales 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 nationale de mise sur le marché et pour une même modification des termes de plusieurs autorisations nationales de mise sur le marché;

d) les dérogations aux procédures de modification lorsque la mise à jour des informations figurant dans l'autorisation nationale de mise sur le marché visées 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 des autorisations nationales de mise sur le marché.

Article 95

Modification d'autorisations de mise sur le marché octroyées dans le cadre de la procédure décentralisée ou de la procédure de reconnaissance mutuelle

1. Toute demande, introduite par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de modifier une autorisation de mise sur le marché qui a été octroyée conformément au chapitre III, sections 3 et 4, est introduite auprès de tous les États membres qui ont déjà autorisé le médicament concerné dans le cadre de la procédure prévue à l'article 37 ou 39. Il en va de même lorsque les autorisations initiales de mise sur le marché ont été octroyées par le biais de procédures distinctes.

2. En cas d'arbitrage soumis à la Commission, la procédure prévue aux articles 44 et 45 s'applique mutatis mutandis aux modifications apportées aux autorisations de mise sur le marché.

Article 96

Modification fondée sur des données probantes supplémentaires

L'autorité compétente de l'État membre peut examiner des données probantes supplémentaires disponibles et, après avoir informé le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, prendre une décision fondée sur ces données, indépendamment des données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Sur cette base, si les données probantes supplémentaires ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament, l'autorité compétente de l'État membre peut recommander que le résumé des caractéristiques du produit soit mis à jour. Dans ce cas, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché introduit auprès de l'autorité compétente de l'État membre une demande appropriée de modification, y compris un résumé actualisé des caractéristiques du produit. En ce qui concerne les médicaments autorisés conformément à l'article 37 ou 39, l'État membre de référence ainsi que tous les États membres concernés sont impliqués.

Article 97

Modification sur la base d'études pédiatriques

1. Sur la base d'études pédiatriques pertinentes reçues conformément à l'article 45, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil[52], les autorités compétentes des États membres peuvent, après consultation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, modifier en conséquence l'autorisation nationale de mise sur le marché du médicament concerné, à la suite de quoi le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met à jour le résumé des caractéristiques du produit et la notice du médicament concerné.

2. Les activités visées au paragraphe 1 sont terminées au plus tard le … [sept ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

3. Lorsqu'un médicament a été autorisé au titre du chapitre III, sur la base des informations reçues conformément à l'article 93 du règlement (UE) 2026/…[+], les autorités compétentes des États membres peuvent modifier en conséquence l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné, à la suite de quoi le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met à jour le résumé des caractéristiques du produit et la notice du médicament concerné.

---

[52] 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj).

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Les États membres échangent des informations relatives aux études pédiatriques présentées et, le cas échéant, à leurs implications pour toute autorisation nationale de mise sur le marché concernée.

5. L'Agence coordonne l'échange d'informations dans le cadre du présent article.

Article 98

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 dans le cadre de la procédure prévue aux articles 44 et 45 avant qu'une décision ne soit prise sur une demande d'autorisation de mise sur le marché, ou sur la suspension ou la révocation d'une autorisation de mise sur le marché ou sur toute modification de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire. Les États membres et la Commission examinent toute demande du demandeur ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché visant à procéder à une telle saisine.

   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 119, 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 44. La recommandation définitive est transmise au comité des médicaments à usage humain ou au groupe de coordination, selon le cas, et la procédure prévue à l'article 120 s'applique.

Toutefois, lorsque l'un des critères énumérés à l'article 118, paragraphe 1, est rempli, la procédure prévue aux articles 118, 119 et 120 s'applique.

L'État membre concerné ou la Commission déterminent clairement la question dont est saisi pour examen le comité des médicaments à usage humain ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance 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 des médicaments à usage humain ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

2. Si la saisine du comité des médicaments à usage humain ou du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance concerne une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique, l'Agence peut limiter la procédure à certaines parties spécifiques de l'autorisation de mise sur le marché. Dans ce cas, l'article 95 ne s'applique à ces médicaments que s'ils étaient couverts par les procédures d'autorisation de mise sur le marché visées au chapitre III, sections 3 et 4.

Si la procédure engagée au titre du présent article a pour objet une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique, les médicaments qui sont couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché et qui appartiennent à cette 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 au titre 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 l'autorisation de mise sur le marché et interdire l'utilisation des médicaments concernés ou prendre des mesures de réduction des risques 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 GENERALES

Article 99

Systèmes de pharmacovigilance des États membres

1. Les États membres mettent en œuvre un système de pharmacovigilance en vue de s'acquitter de leurs tâches de pharmacovigilance et de participer aux activités de pharmacovigilance de l'Union.

   Les systèmes de pharmacovigilance des États membres servent 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'être humain, aussi bien en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de l'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 à leur système de pharmacovigilance 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 les autorisations 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 tâches 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 100

Responsabilités des États membres concernant les activités de pharmacovigilance

1. Les États membres:

a) prennent toutes les mesures appropriées pour encourager les patients, les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de santé à notifier les effets indésirables suspectés à l'autorité compétente de l'État membre et associent, s'il y a lieu, les associations de consommateurs, de patients et de professionnels de santé à ces tâches;

b) facilitent les notifications effectuées par les patients en mettant à leur disposition, en plus des modes de notification en ligne, d'autres modes de notification;

c) prennent toutes mesures utiles pour obtenir des informations exactes et vérifiables pour la réalisation de l'évaluation scientifique des notifications d'effets indésirables suspectés;

d) veillent à ce que le public reçoive en temps utile les informations importantes relatives aux préoccupations en matière de pharmacovigilance liées à l'utilisation d'un médicament en les publiant, sur le portail internet et, au besoin, par d'autres moyens d'information accessibles au public;

e) veillent, par des méthodes de recueil d'informations et, au besoin, par le suivi des notifications d'effets indésirables suspectés, à ce que toutes les mesures appropriées soient prises pour identifier clairement tout médicament biologique prescrit, délivré ou vendu sur leur territoire et faisant l'objet d'une notification d'effets indésirables suspectés, en prenant soin d'indiquer le nom du médicament et le numéro du lot.

2. Aux fins du paragraphe 1, points a) et e), les États membres peuvent imposer des obligations spécifiques aux médecins, aux pharmaciens et aux autres professionnels de santé.

Article 101

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 État membre 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 102

Système de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettent en œuvre un système de pharmacovigilance, qui est équivalent au système de pharmacovigilance de l'État membre concerné tel que visé à l'article 99, paragraphe 1, en vue de s'acquitter de leurs tâches de pharmacovigilance.

2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché recourent à leur système de pharmacovigilance pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, examiner les options permettant de prévenir les risques et les réduire au minimum et, au besoin, 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 les principaux résultats de cet audit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance et, en fonction de ces résultats, veillent à ce qu'un plan de mesures correctives adéquat soit élaboré et mis en œuvre. Une fois les mesures correctives intégralement mises en œuvre, les mentions consignées peuvent être supprimées.

4. Dans le cadre de leur 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 de la pharmacovigilance;

   b) gèrent et mettent à disposition, sur la demande de l'autorité compétente d'un État membre ou de l'Agence, selon le cas, 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 ou qui sont fixées comme des conditions dont est assortie l'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 47, paragraphe 1, points a) à g) et i), et à l'article 48, ainsi que de toutes obligations imposées conformément à l'article 89, paragraphe 1, points a), b) et c);

e) tiennent à jour le système de gestion des risques et surveillent les données de pharmacovigilance afin de détecter des risques nouveaux, des changements des risques existants ou une modification du rapport bénéfice/risque des médicaments.

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 du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. 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 de l'État membre ou de l'Agence, selon le cas, 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).

7. Afin de garantir la sécurité des patients, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettent en place des procédures leur permettant de continuer à s'acquitter de leurs tâches de pharmacovigilance pendant une période appropriée après le retrait ou la révocation de l'autorisation de mise sur le marché. Cette période est approuvée par l'autorité compétente de l'État membre ou par l'Agence, selon le cas, avant le retrait ou la révocation de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 103

Système de gestion des risques

1. Sans préjudice des paragraphes 2, 3 et 4 du présent article, les titulaires d'autorisations nationales de mise sur le marché octroyées avant le 21 juillet 2012 ne sont pas tenus, par dérogation à l'article 102, paragraphe 4, point c), de mettre en œuvre un système de gestion des risques pour les médicaments couverts par ces autorisations nationales de mise sur le marché.

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 102, paragraphe 4, point c), en cas de préoccupations quant aux risques pouvant modifier le rapport bénéfice/risque d'un médicament autorisé. Dans ce contexte, l'autorité compétente de l'État membre exige également du titulaire de l'autorisation nationale de mise sur le marché qu'il lui présente un plan de gestion des risques pour le système de gestion des risques qu'il a l'intention de 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 présentation du plan de gestion des risques.

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

5. En fonction des observations écrites soumises par le titulaire de l'autorisation nationale de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre retire ou confirme l'obligation visée au paragraphe 2. Si l'autorité compétente de l'État membre confirme cette obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée en conséquence de manière à inclure cette obligation et les mesures à prendre dans le cadre du système de gestion des risques en tant que conditions de l'autorisation nationale de mise sur le marché, visée à l'article 47, paragraphe 1, point a).

Article 104

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 105

Portail internet national sur les médicaments

1. Chaque État membre met en place et gère un portail internet national sur les médicaments, qui est lié au portail internet européen sur les médicaments institué conformément à l'article 106 du règlement (UE) 2026/...[+]. Les États membres utilisent ces portails internet nationaux sur les médicaments pour rendre publics, au minimum, les éléments suivants:

   a) les rapports publics d'évaluation, ainsi qu'un résumé desdits rapports;

   b) les résumés des caractéristiques des produits et les notices;

   c) les résumés des plans de gestion des risques pour les médicaments couverts par une autorisation nationale de mise sur le marché conformément au chapitre III;

   d) des informations relatives aux différents modes de notification des effets indésirables suspectés des médicaments aux autorités compétentes des États membres par les professionnels de santé et les patients, y compris les formulaires standards structurés mis en ligne visés à l'article 104 du règlement (UE) 2026/...[+];

   e) les informations relatives au statut de prescription des médicaments autorisés sur leur territoire;

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

f) les informations relatives au statut de pénurie des médicaments visées à l'article 125, paragraphe 1, point c)**,** et à l'article 126 du règlement (UE) 2026/...[+].

2. Les résumés visés au paragraphe 1, point c), comprennent, le cas échéant, une description des mesures supplémentaires de réduction des risques.

Article 106

Publication des évaluations

L'Agence rends publics les évaluations finales, les conclusions, les recommandations, les avis et les décisions visés aux articles 111 à 120 au moyen du portail internet européen sur les médicaments.

Article 107

Communication d'avis au public

1. Dès que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché a l'intention de communiquer au public un avis relatif à des informations au sujet de préoccupations en matière de pharmacovigilance concernant l'utilisation d'un médicament et, en tout état de cause, avant la communication au public d'un tel avis ou simultanément, il est tenu d'en informer les autorités compétentes des États membres, l'Agence et la Commission.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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 une communication publique urgente, les États membres, l'Agence et la Commission s'informent mutuellement au moins vingt-quatre heures avant la communication au public d'un avis relatif à des informations au sujet de préoccupations en matière de pharmacovigilance.

4. S'agissant des substances actives entrant dans la composition de médicaments autorisés dans plus d'un État membre, l'Agence est responsable de la coordination, entre les autorités compétentes des États membres, des avis de sécurité et arrête des calendriers pour la mise à disposition du public des informations.

5. Sous la coordination de l'Agence, les États membres s'efforcent dans toute la mesure du raisonnable de s'accorder sur un message commun relatif à la sécurité du médicament concerné et sur les calendriers à prévoir pour la diffusion de ce message. 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 les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, mettent des informations visées aux paragraphes 2 et 3 à la disposition du public, toute information à caractère personnel ou présentant un caractère de confidentialité commerciale est supprimée, à moins que sa divulgation au public ne soit nécessaire à la protection de la santé publique.

SECTION 3

ENREGISTREMENT ET NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTES

Article 108

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 qui sont portés à leur connaissance, que ces effets aient été notifiés spontanément par des patients ou des professionnels de santé ou qu'ils surviennent lors d'une étude postautorisation, y compris les informations relatives aux effets indésirables suspectés survenant lorsque le médicament est utilisé d'une manière non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

   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 au premier alinéa, les effets indésirables suspectés survenant 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 des patients, lesquels peuvent être assistés par d'autres personnes, ou par des professionnels de santé, y compris les notifications reçues conformément à l'article 109.

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 103 du règlement (UE)..2026/...[+] (ci-après dénommés "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.

Dans le cas de médicaments contenant des substances actives visées dans la liste des publications médicales faisant l'objet de la surveillance de l'Agence en vertu de l'article 108 du règlement (UE)..2026/...[+], les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne sont pas tenus d'envoyer à la base de données Eudravigilance les effets indésirables suspectés dont font état les publications médicales reprises dans cette liste; ils surveillent cependant toute autre publication médicale et notifient tout effet indésirable suspecté dont font état ces autres publications médicales.

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 et envoient les mises à jour, par voie électronique, à la base de données Eudravigilance. Les notifications obtenues à partir de la base de données Eudravigilance ne sont pas envoyées à nouveau par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché à la base de données Eudravigilance, à moins qu'elles ne contiennent des informations supplémentaires.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

6. Le présent article s'applique mutatis mutandis aux entreprises qui fournissent des médicaments utilisés conformément à l'article 4, paragraphe 1 ou 4.

Article 109

Enregistrement et notification des effets indésirables suspectés par les distributeurs en gros

Les distributeurs en gros qui distribuent des médicaments conformément à l'article 165, paragraphes 3 à 6, enregistrent tous les effets indésirables suspectés en rapport avec ces médicaments qui sont portés à leur connaissance, que ces effets aient été notifiés spontanément par des patients ou par des professionnels de santé, y compris les effets indésirables suspectés survenant lorsque le médicament est utilisé d'une manière non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché. Ils transmettent immédiatement ces notifications au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui est titulaire de cette autorisation dans l'État membre source visé à l’article 165, paragraphe 3.

Article 110

Enregistrement et notification des effets indésirables suspectés par les États membres

1. Chaque État membre enregistre tous les effets indésirables suspectés survenant sur son territoire et portés à sa connaissance par des professionnels de santé ou des patients. Sont concernés tous les médicaments autorisés et les médicaments utilisés conformément à l'article 4, paragraphe 1 ou 4. Au besoin, les États membres associent les patients et les professionnels de santé au suivi des notifications qu'ils reçoivent afin de respecter l'article 100, paragraphe 1, points c) et e).

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

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

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

4. Dans les quinze jours à compter de 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 et, dans la mesure nécessaire, les demandeurs 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 liée à l'utilisation d'un médicament portées à leur connaissance soient envoyées, par voie électronique, 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 de l'État membre concerné. Ils veillent en outre à ce que leurs autorités compétentes en matière de médicaments dans ledit État membre soient informées de tout effet indésirable suspecté porté à la connaissance d'une autre autorité sur leur territoire. Ces notifications sont correctement répertoriées dans les formulaires visés à l'article 104 du règlement (UE) 2026/...[+].

6. Sauf pour des raisons justifiables 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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

SECTION 4

RAPPORTS PERIODIQUES ACTUALISES DE SECURITE

Article 111

Rapports périodiques actualisés de sécurité

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché soumettent, par voie électronique, 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 médicales, 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 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.

3. L'Agence met les rapports périodiques actualisés de sécurité 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 des rapports périodiques actualisés de sécurité établi en vertu de l'article 105 du règlement (UE) 2026/...[+].

4. Par dérogation au paragraphe 1, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments visés à l'article 10 ou 14 ne sont tenus de soumettre à l'autorité compétente de l'État membre ou à l'Agence, selon le cas, des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ces médicaments que dans les cas suivants:

   a) cette obligation a été fixée comme une condition dont l'autorisation de mise sur le marché est assortie conformément à l'article 47 ou 48; ou

   b) à la demande de l'autorité compétente d'un État membre ou de l'Agence, selon le cas, 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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Par dérogation au paragraphe 1, les titulaires d'enregistrements de médicaments visés à l'article 130 ou à l'article 138, paragraphe 1, ne sont tenus de soumettre des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ces médicaments qu'à la demande de l' autorité compétente d'un État membre sur la base de préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance.

Les rapports d'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité visés au premier alinéa du présent paragraphe sont communiqués par l'autorité compétente d'un État membre ou l'Agence, selon le cas, au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, qui examine 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 prévues à l'article 112, paragraphe 4, et à l'article 114.

Article 112

Fréquence des rapports périodiques actualisés de sécurité

1. La fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité visés à l'article 111 est précisée dans l'autorisation de mise sur le marché.

Les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité selon ladite fréquence sont calculées à partir de la date de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

2. S'agissant des autorisations de mise sur le marché octroyées avant le 21 juillet 2012, et qui ne sont pas assorties d'une condition concernant la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, leurs titulaires communiquent lesdits rapports conformément au deuxième alinéa du présent paragraphe à moins qu'une autre fréquence ou d'autres dates de soumission de ces rapports ne 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 des États membres ou à l'Agence, selon le cas, lorsque celles-ci en font la demande ou dans le respect des dispositions suivantes:

a) si le médicament n'a pas encore été mis sur le marché, au moins tous les six mois après l'octroi de 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, une fois par an durant les cinq premières années suivant la première mise sur le marché, tous les trois ans durant les six années suivantes et tous les cinq ans par la suite.

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

4. Lorsque des médicaments qui font l'objet d'autorisations de mise sur le marché différentes contiennent la même substance active ou la même combinaison de substances actives, la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, définies conformément aux paragraphes 1 et 2, peuvent être modifiées et harmonisées en vue de permettre une évaluation unique dans le cadre d'une procédure de partage des tâches pour le rapport périodique actualisé de sécurité, et de fixer une date de référence pour l'Union à partir de laquelle les dates de soumission des rapports 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 (UE) 2026/...[+];

b) le groupe de coordination, dans les cas autres que ceux visés au point a).

La fréquence harmonisée de soumission des rapports déterminée conformément au présent paragraphe est rendue publique par l'Agence. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché introduisent en conséquence une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

a) la date de la première autorisation de mise sur le marché octroyée dans l'Union pour un médicament contenant cette substance active ou cette combinaison de substances actives;

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

6. Les titulaires d'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 répétition des évaluations;

c) par souci d'harmonisation internationale.

Ces 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 de référence pour l'Union 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 introduisent 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 internet européen sur les médicaments.

Toute modification de la fréquence ou des dates 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 à compter de la date de publication visée au premier alinéa.

Article 113

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 114

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 plus d'un État membre et, dans les cas visés à l'article 112, paragraphes 4, 5 et 6, pour tous les médicaments contenant la même substance active ou la même combinaison de substances actives et pour lesquels une date de référence pour l'Union et une fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité ont été fixées.

   L'évaluation unique est réalisée:

   a) soit par un État membre désigné par le groupe de coordination 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 (UE) 2026/...[+];

   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 (UE) 2026/...[+].

   Lorsqu'il choisit l'État membre conformément au deuxième alinéa, point a), le groupe de coordination tient compte de la désignation éventuelle d'un État membre de référence conformément au chapitre III, sections 3 et 4.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

Dans les trente jours à compter de la réception du rapport d'évaluation, les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent présenter des observations à l'Agence et à l'État membre ou au rapporteur. Lorsque le rapport comprend des questions adressées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, celui-ci fournit des réponses dans ce délai de 30 jours.

3. Dans les quinze jours à compter de la réception des observations visées au paragraphe 2, deuxième alinéa, l'État membre ou le rapporteur, actualise le rapport d'évaluation en tenant compte des observations présentées 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 des rapports périodiques actualisés de sécurité créé en vertu de l'article 105 du règlement (UE) 2026/...[+] et les transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Article 115

Mesures réglementaires prises sur la base des rapports périodiques actualisés de sécurité

À la suite de l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité visée à l'article 113, les autorités compétentes des États membres examinent s'il est nécessaire de prendre des mesures concernant l'autorisation de mise sur le marché du médicament en question et maintiennent, modifient, suspendent ou révoquent l'autorisation de mise sur le marché, selon le cas.

Article 116

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 conformément à l'article 114, paragraphe 1, 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 à la révocation 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 constate l'accord et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour maintenir, modifier, suspendre ou révoquer les autorisations de mise sur le marché concernées, conformément au calendrier de mise en œuvre prévu dans l'accord.

En cas d'accord sur une modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché introduit auprès des 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 de mise en œuvre prévu.

S'il n'est pas possible de parvenir à un accord par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, qui applique la procédure prévue à l'article 45.

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 visée à l'article 114, paragraphe 3, 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 conformément à l'article 114, paragraphe 1, 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 d'évaluation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les 30 jours à compter de sa réception et adopte un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou à la révocation 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 visée à l'article 114, paragraphe 3, 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 concernant 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 adopté indique que des mesures réglementaires concernant l'autorisation de mise sur le marché sont nécessaires, adopte une décision visant à modifier, suspendre ou révoquer les autorisations centralisées de mise sur le marché concernées par la procédure visée à la présente section.

6. L'article 45 s'applique à l'adoption de la décision visée au paragraphe 5, point a), du présent article et à sa mise en œuvre par les États membres.

7. L'article 14 du règlement (UE) nº 2026/...[+] s'applique à la décision visée au paragraphe 5, point b), du présent article. Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également adopter une décision adressée aux États membres en vertu de l'article 59 du règlement (UE) 2026/...[+].

SECTION 5

DETECTION DES SIGNAUX

Article 117

Surveillance et détection des signaux

1. En ce qui concerne les médicaments autorisés conformément au 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 à l'article 47, paragraphe 1, points a) à g) et i), et à l'article 48, ainsi que de toutes obligations imposées conformément à l'article 89, paragraphe 1, points a), b) et c);

   b) elles évaluent les mises à jour du système de gestion des risques;

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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.

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 ce 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. Le cas échéant, l'évaluation de ces signaux peut être incluse dans une évaluation en cours d'un rapport périodique actualisé de sécurité ou dans une procédure en cours conformément aux articles 94 à 98 et 118 à 120 de la présente directive ou à l'article 57 du règlement (UE) 2026/...[+].

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 détectés.

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 détectés.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

SECTION 6

PROCEDURE D'URGENCE DE L'UNION

Article 118

Ouverture d'une procédure d'urgence de l'Union

1. Sur la base de préoccupations 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 dénommée "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 révoquer une autorisation de mise sur le marché;

   b) l'État membre ou la Commission envisage d'interdire la fourniture 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 par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'en raison de préoccupations en matière de sécurité, celui-ci a interrompu la mise sur le marché d'un médicament ou a pris des mesures pour faire retirer une autorisation de mise sur le marché, ou envisage de prendre de telles mesures, ou n'a pas demandé le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché.

2. Sur la base de préoccupations 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 qu'une nouvelle contre-indication, une réduction du dosage recommandé ou une restriction des indications d'un médicament est nécessaire. 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 au chapitre III, sections 3 et 4, l'affaire est portée à l'attention du groupe de coordination.

L'article 98 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 la préoccupation en matière de sécurité porte sur des médicaments autres que celui faisant l'objet des informations visées aux paragraphes 1 et 2 ou si cette préoccupation est commune à tous les médicaments appartenant à la même gamme 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 visé au paragraphe 2, deuxième alinéa, des résultats de cette vérification et les procédures prévues aux articles 119 et 120 s'appliquent. Si ce n'est pas le cas, la préoccupation en matière de sécurité est traitée 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 du présent article ainsi que des articles 119 et 120, 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 119 et 120, la Commission peut demander à un État membre dans lequel 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 des autorisations centralisées de mise sur le marché, la Commission peut, à tout moment de la procédure d'urgence de l'Union, prendre immédiatement des mesures temporaires concernant les autorisations de mise sur le marché en question.

6. Les informations visées aux paragraphes 1 et 2 peuvent concerner des médicaments individuels, une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique.

Si l'Agence constate que la préoccupation en matière de sécurité concerne plus de médicaments que ceux faisant l'objet des informations visées aux paragraphes 1 et 2 ou que la préoccupation en matière de sécurité est commune 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 cette gamme de médicaments ou classe thérapeutique 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 119

Évaluation scientifique dans le cadre de la procédure d'urgence de l'Union

1. Après avoir été informée conformément à l'article 118, paragraphes 1 et 2, l'Agence publie, par l'intermédiaire du portail internet européen sur les médicaments, un avis annonçant l'ouverture de la procédure d'urgence de l'Union. Parallèlement, les États membres peuvent publier un avis annonçant l'ouverture de la procédure d'urgence de l'Union par l'intermédiaire de leurs portails internet nationaux sur les médicaments.

L'avis précise la situation soumise à l'Agence conformément à l'article 118, les médicaments et, le cas échéant, les substances actives en cause. Il contient des informations concernant le droit des titulaires d'autorisations de mise sur le marché, des professionnels de santé et du 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'évaluation de la situation dont l'Agence a été saisie conformément à l'article 118. Le rapporteur désigné par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance conformément à l'article 159 du règlement (UE) 2026/...[+] travaille en étroite collaboration avec le rapporteur désigné par le comité des médicaments à usage humain conformément à l'article 159 du règlement (UE) 2026/...[+] 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 de la préoccupation en matière de sécurité. Les auditions sont organisées selon les modalités définies par l'Agence et sont annoncées par l'intermédiaire du portail internet européen sur les médicaments. Lors de l'audition, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance tient également dûment compte de l'effet thérapeutique et du contexte clinique du médicament. L'avis précise les modalités de participation.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

L'Agence, en consultation avec les parties concernées, établit les règles de procédure relatives à l'organisation et à la conduite des auditions publiques, conformément à l'article 153, paragraphe 1, du règlement (UE) 2026/...[+].

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, ils peuvent 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 action ou évaluation n'est requise au niveau de l'Union;

b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait procéder à une nouvelle évaluation des données et assurer le suivi des résultats de cette évaluation;

c) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait, en qualité de promoteur, faire réaliser une étude de sécurité postautorisation et assurer l'évaluation du suivi des résultats de cette étude;

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

d) les États membres ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devraient mettre en œuvre des mesures de réduction des risques;

e) l'autorisation de mise sur le marché concernée devrait être suspendue ou révoquée, ou ne devrait pas être renouvelée;

f) l'autorisation de mise sur le marché devrait être modifiée.

4. Aux fins du paragraphe 3, point d), la recommandation spécifie les mesures de réduction des risques préconisées, ainsi que toute condition ou restriction dont l'autorisation de mise sur le marché devrait être assortie, y compris le calendrier de mise en œuvre.

5. Aux fins du paragraphe 3, point f), lorsque la recommandation préconise de modifier ou d'ajouter des informations dans le résumé des caractéristiques du produit, dans l'étiquetage ou dans la notice, elle propose le libellé de ces informations modifiées ou ajoutées, et indique l'emplacement dudit libellé dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice.

Article 120

Suivi de la recommandation émise 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 118, paragraphe 6, ne comprend 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 visée à l'article 119, paragraphe 3, dans les 30 jours à compter de sa réception, et parvient à une position tendant au maintien, à la modification, à la suspension, à la révocation 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 consigne l'accord et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour maintenir, modifier, suspendre, révoquer ou refuser le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément au calendrier de mise en œuvre prévu dans l'accord.

   En cas d'accord sur une modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché introduit auprès des 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 de mise en œuvre prévu.

S’il n’est pas possible de parvenir à un accord par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, qui applique la procédure prévue à l'article 45.

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 au sein du groupe de coordination diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance visée à l’article 119, paragraphe 3, 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 118, paragraphe 6, comprend 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 visée à l’article 119, paragraphe 3, dans les 30 jours à compter de sa réception et adopte un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension, à la révocation ou au refus de renouvellement des autorisations de mise sur le marché en question. Lorsqu'il est nécessaire d’adopter un avis 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 visé au premier alinéa du présent paragraphe diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance visée à l'article 119, paragraphe 3, 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 adopté indique que des mesures réglementaires concernant l'autorisation de mise sur le marché sont nécessaires, adopte une décision visant à modifier, suspendre ou révoquer les autorisations centralisées de mise sur le marché concernées par la procédure d'urgence de l'Union, ou à refuser leur renouvellement.

5. L'article 45 s'applique à l'adoption de la décision visée au paragraphe 4, point a), du présent article et à sa mise en œuvre par les États membres.

6. L'article 14 du règlement (UE) 2026/...[+] s'applique à la décision visée au paragraphe 4, point b), du présent article. Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également adopter une décision adressée aux États membres en vertu de l'article 59 du règlement (UE) 2026/...[+].

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

SECTION 7

SURVEILLANCE DES ETUDES DE SECURITE POSTAUTORISATION NON INTERVENTIONNELLES

Article 121

Études de sécurité postautorisation non interventionnelles

1. La présente section s'applique aux études de sécurité postautorisation non interventionnelles qui sont initiées, gérées ou financées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit à titre volontaire, soit pour respecter les obligations qui lui sont imposées conformément à l'article 47 ou 89, et qui donnent lieu à la collecte de données de sécurité auprès de patients ou de professionnels de 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 réalisées lorsque leur réalisation même promeut l'utilisation d'un médicament.

4. Les professionnels de 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 exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il soumette 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 soumet 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 des États membres dans lesquels le médicament a été autorisé, conformément à l'article 92.

L'obligation prévue au deuxième alinéa du présent paragraphe est sans préjudice des informations relatives aux résultats des études que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met à disposition par l'intermédiaire des rapports périodiques actualisés de sécurité, comme le prévoit l'article 111.

8. Les articles 122 à 125 s'appliquent exclusivement aux études visées au paragraphe 1 du présent article qui sont réalisées pour respecter une obligation imposée conformément à l'article 47 ou 89.

Article 122

Accord sur un protocole pour 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 réalisée dans un seul État membre qui exige, conformément à l'article 89, que l'étude soit réalisée. En ce qui concerne 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 d'objection motivée de manière circonstanciée, si l'autorité compétente de l'État membre ou le comité estime que:

      i) la réalisation de l'étude promeut l'usage d'un médicament;

      ii) la manière dont l'étude est conçue ne répond pas aux 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 commencer 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 comme visé 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 l'étude doit être réalisée et il peut ensuite commencer l'étude conformément au protocole approuvé.

Article 123

Mise à jour d'un protocole pour une 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 124

Rapport final d'étude sur une étude de sécurité postautorisation non interventionnelle

1. Une fois l'étude terminée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet un rapport final d'étude à l'autorité compétente de l'État membre ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, 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, introduit 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 d'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, selon le cas.

Article 125

Recommandations à la suite de la soumission d'un rapport final d'étude sur 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 émettre 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 révoquer une autorisation nationale de mise sur le marché sont émises en vertu du paragraphe 1, 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 consigne l'accord et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour modifier, suspendre ou révoquer l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément au calendrier de mise en œuvre prévu dans l'accord.

En cas d'accord sur une modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché introduit auprès des 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 de mise en œuvre prévu.

L'accord est mis à la disposition du public sur le portail internet européen sur les médicaments, institué conformément à l'article 106 du règlement (UE) 2026/...[+].

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. S’il n’est pas possible de parvenir à un accord par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination, accompagnée d'une description détaillée des points sur lesquels les États membres n'ont pas pu parvenir à un accord, de toutes les positions divergentes des États membres présentées et des motifs scientifiques sur lesquels elles se fondent, est communiquée à la Commission, qui applique la procédure prévue à l'article 45.

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 visée au paragraphe 1, 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

MISE EN ŒUVRE, LIGNES DIRECTRICES ET RAPPORTS

Article 126

Actes d'exécution concernant les activités de pharmacovigilance

1. Afin d'harmoniser l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par la présente directive, la Commission adopte des actes d'exécution dans les domaines suivants pour lesquels des activités de pharmacovigilance sont prévues aux articles 99, 102, 103, 108 à 111, 117, 122 et 124 et aux points 14), 15) et 16) de l'annexe I, fixant:

   a) le contenu et les règles de gestion du dossier permanent du système de pharmacovigilance conservé 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 convenus sur le plan international pour l'exécution des activités de pharmacovigilance;

   d) les exigences minimales pour la surveillance des informations dans la base de données Eudravigilance dans le but de déterminer si des risques nouveaux sont apparus ou si les risques existants ont changé;

   e) le format et le contenu de la transmission par voie électronique des effets indésirables suspectés par les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

f) le format et le contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité à transmettre par voie électronique et des plans de gestion des risques;

g) le format des protocoles, résumés et rapports finals d'étude pour les études de sécurité postautorisation non interventionnelles.

2. Les actes d'exécution visés au paragraphe 1 tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés en matière de pharmacovigilance et, lorsque cela est nécessaire, font l'objet de révisions en vue de tenir compte des progrès techniques et scientifiques. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 217, paragraphe 2.

Article 127

Lignes directrices destinées à faciliter l'exécution des activités de pharmacovigilance

L'Agence élabore, en coopération avec les autorités compétentes des États membres et d'autres parties intéressées:

a) des lignes directrices en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance, destinées aux autorités compétentes des États membres, à l'Agence et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché;

b) des lignes directrices scientifiques sur les études d'efficacité postautorisation.

Article 128

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 le … [cinq ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

Chapitre X

Médicaments homéopathiques et médicaments traditionnels à base de plantes

SECTION 1

DISPOSITIONS PARTICULIERES APPLICABLES AUX MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES

Article 129

Enregistrement ou autorisation des médicaments homéopathiques

1. Les États membres veillent à ce que les médicaments homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans l'Union soient enregistrés conformément aux articles 130 et 131 ou autorisés conformément à l'article 137, paragraphe 1, sauf lorsque ces médicaments homéopathiques sont couverts par un enregistrement ou une autorisation octroyés conformément à la législation nationale au plus tard le 31 décembre 1993. En cas d'enregistrement, le chapitre III, sections 3 et 4, et l'article 41, paragraphes 1, 2 et 3, s'appliquent mutatis mutandis.

2. Les États membres mettent en place une procédure d'enregistrement simplifié, visée à l'article 130, pour les médicaments homéopathiques.

Article 130

Procédure d'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques

1. Les médicaments homéopathiques qui remplissent toutes les conditions suivantes peuvent faire l'objet d'une procédure d'enregistrement simplifié:

   a) ils sont administrés par voie orale ou externe;

   b) aucune indication thérapeutique particulière ne figure dans l'étiquetage du médicament homéopathique, dans le nom du médicament homéopathique ou dans toute information relative au médicament;

   c) le degré de dilution est suffisant pour garantir la sécurité du médicament homéopathique.

2. Aux fins du paragraphe 1, point c), le médicament homéopathique ne peut pas contenir plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère ou plus d'un centième de la plus petite dose utilisée en allopathie pour les substances actives dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.

3. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 afin de modifier le paragraphe 2 du présent article pour tenir compte des progrès scientifiques.

Les États membres établissent, lors de l'enregistrement, le statut de prescription pour la délivrance du médicament homéopathique.

4. Les critères et règles de procédure prévus à l'article 1er, paragraphe 9, à l'article 33, au chapitre III, section 6, et aux articles 194, 198 et 205 s'appliquent mutatis mutandis à la procédure d'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques, à l'exception de la preuve de l'efficacité thérapeutique.

Article 131

Exigences relatives à la demande d'enregistrement simplifié

1. Le titulaire d'un enregistrement simplifié de médicaments homéopathiques est établi dans l'Union.

2. La demande d'enregistrement simplifié peut couvrir une série de médicaments 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 des médicaments homéopathiques concernés:

   a) la dénomination scientifique ou toute autre dénomination figurant dans une pharmacopée de la ou des souches homéopathiques, avec la mention des diverses voies d'administration et formes pharmaceutiques ainsi que du degré de dilution à enregistrer;

b) un dossier décrivant les modalités d’obtention et de 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) si le médicament homéopathique contient des substances biologiques, une documentation sur les mesures prises pour garantir l'absence d'agents pathogènes;

e) l'autorisation de fabrication pour le médicaments homéopathiques en question;

f) les copies ou références permettant d'identifier les enregistrements ou les autorisations éventuellement obtenus pour les mêmes médicaments homéopathiques dans d'autres États membres;

g) une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire des médicaments homéopathiques à enregistrer;

h) les données concernant la stabilité et la durée de conservation du médicament homéopathique;

i) le nom ou la raison sociale et l’adresse permanente du demandeur et, le cas échéant, du fabricant.

Article 132

Application de la procédure décentralisée et de la procédure de reconnaissance mutuelle aux médicaments homéopathiques

1. L'article 41, paragraphes 4 et 5, et les articles 42 à 45 et 98 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 130, paragraphe 1.

2. Le chapitre III, sections 3 à 5, ne s'applique pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 137, paragraphe 1.

Article 133

Étiquetage des médicaments homéopathiques

Les médicaments homéopathiques, à l'exception de ceux visés à l'article 130, paragraphe 1, doivent être étiquetés conformément au chapitre VI et être identifiés par la mention sur l'étiquette de leur nature homéopathique, en caractères clairs et lisibles.

Article 134

Exigences spécifiques en matière d'étiquetage de certains médicaments homéopathiques

1. L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des médicaments homéopathiques visés à l'article 130, paragraphe 1, portent, outre la mention claire des termes "médicament homéopathique", exclusivement les mentions suivantes:

   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 5, paragraphe 1, point 67);

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 et le contenu en poids, en volume ou en unités de prises du médicament homéopathique;

e) la date de péremption en termes clairs (mois, année);

f) les précautions particulières de stockage, s'il y a lieu;

g) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament homéopathique;

h) le numéro du lot de fabrication;

i) le numéro d'enregistrement;

j) la mention "médicament homéopathique sans indications thérapeutiques approuvées";

k) un avertissement conseillant aux patients de ne pas interrompre, lors de la prise du médicament homéopathique, tout traitement médical en cours prescrit ou indiqué par des professionnels de santé;

l) pour la notice, la date à laquelle elle a été révisée pour la dernière fois;

m) la liste des excipients connus pour avoir une action ou un effet notoire et qui sont prévus dans les lignes directrices publiées en vertu de l'article 80.

En ce qui concerne le premier alinéa, point a), si le médicament homéopathique est composé de deux ou plusieurs souches, un nom de fantaisie peut figurer dans l'étiquetage en plus de la dénomination scientifique des souches.

2. Nonobstant le paragraphe 1, les États membres peuvent exiger le recours à certaines modalités d'étiquetage permettant l'indication:

a) du prix du médicament homéopathique;

b) des conditions de remboursement.

Article 135

Publicité pour les médicaments homéopathiques

Le chapitre XIII s'applique à tous les médicaments homéopathiques, à l'exception de l'article 179, paragraphe 1, qui ne s'applique pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 130, paragraphe 1. Toutefois, seules les informations spécifiées à l'article 134, paragraphe 1, sont utilisées dans la publicité pour les médicaments homéopathiques visés à l'article 130, paragraphe 1.

Article 136

Échange d'informations sur les médicaments homéopathiques

Les États membres se communiquent mutuellement toutes les informations nécessaires pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans l'Union, et en particulier les informations visées aux articles 205 et 206.

Article 137

Autres exigences applicables aux médicaments homéopathiques

1. Les médicaments homéopathiques autres que ceux visés à l'article 130, paragraphe 1, obtiennent une autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 7 et 10 à 15.

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 homéopathiques autres que ceux visés à l'article 130, paragraphe 1, conformément aux principes et aux particularités de la médecine homéopathique pratiquée dans cet État membre.

   Dans ce cas, l'État membre concerné notifie à la Commission les règles particulières en vigueur.

3. Le chapitre IX s'applique aux médicaments homéopathiques, à l'exception de ceux visés à l'article 130, paragraphe 1. Le chapitre XI, le chapitre XII, section 1, et le chapitre XIV s'appliquent aux médicaments homéopathiques.

SECTION 2

DISPOSITIONS PARTICULIERES

APPLICABLES AUX MEDICAMENTS TRADITIONNELS A BASE DE PLANTES

Article 138

Procédure d'enregistrement simplifié 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 simplifié (ci-après dénommée "enregistrement de l'usage traditionnel"):

   a) ils ont des indications thérapeutiques exclusivement appropriées à des médicaments traditionnels à base de plantes qui, 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 de l'usage traditionnel visée à l'article 140, paragraphe 1, point c), est écoulée;

   e) les données sur l'usage traditionnel du médicament à base de plantes visées à l'article 140, paragraphe 1, point c), sont suffisantes.

Les données sur l'usage traditionnel d'un médicament à base de plantes 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. 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 d'un 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 des États membres estiment qu'un médicament à base de plantes qui remplit les conditions énoncées au paragraphe 1 (ci-après dénommé "médicament traditionnel à base de plantes") répond aux critères pour l'octroi d'une autorisation nationale de mise sur le marché conformément à l'article 6 ou d'un enregistrement simplifié conformément à l'article 130, les dispositions de la présente section ne s'appliquent pas.

Article 139

Soumission d'un dossier pour un médicament traditionnel à base de plantes

1. Le demandeur et le titulaire d'un 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 d'enregistrement de l'usage traditionnel auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Article 140

Exigences applicables à la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel

1. La demande d'enregistrement de l'usage traditionnel est accompagnée de ce qui suit:

a) les renseignements et documents:

i) visés aux points 1), 2), 3), 5) à 11), 16), 17) et 18) de l'annexe I;

ii) les résultats des essais pharmaceutiques visés au point 12) a) de l'annexe I;

iii) le résumé des caractéristiques du produit, sans les propriétés pharmacologiques visées à l'annexe V, sauf si cela est nécessaire pour une utilisation sûre du produit;

iv) en cas d'associations visées à l'article 5, paragraphe 1, point 69), ou à l'article 138, paragraphe 2, les données visées à l'article 138, paragraphe 1, premier alinéa, point e), relatives à l'association en tant que telle;

b) toute autorisation nationale de mise sur le marché ou tout enregistrement octroyé 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, que ce soit dans l'Union ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision;

c) les éléments bibliographiques ou rapports d'expert attestant que le médicament à base de plantes en question, ou un produit équivalent, a fait l'objet d'un usage médical pendant une période d'au moins 30 ans précédant 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 du premier alinéa, point a) iv), si les différentes substances actives ne sont pas suffisamment connues, les données se rapportent également aux différentes substances actives.

Aux fins du premier alinéa, point c), à la demande de l'autorité compétente d'un État membre où la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel a été introduite, le groupe de travail sur les médicaments à base de plantes visé à l'article 145 (ci-après dénommé « groupe de travail sur les médicaments à base de plantes ») élabore 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 produit équivalent. L'autorité compétente d'un État membre transmet la documentation pertinente à l'appui de la saisine.

Aux fins du premier alinéa, point d), dans le cas d'associations, si les différentes substances actives ne sont pas suffisamment connues, les données de sécurité 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 pendant une période d’au moins 30 ans visé au paragraphe 1, premier alinéa, point c), est démontré même si la mise sur le marché du produit équivalent n'a pas été fondée sur une autorisation spécifique. Il est également établi lorsque le nombre ou la quantité des ingrédients du produit équivalent a été réduit au cours de cette période.

3. Lorsque le produit équivalent 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 introduite saisit de la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel le groupe de travail sur les médicaments à base de plantes et transmet la documentation pertinente à l'appui de la saisine.

Le groupe de travail sur les médicaments à base de plantes examine si les critères autres que la durée de l’usage traditionnel pour l'enregistrement de l'usage traditionnel visés à l'article 138 sont remplis. 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 visée à l'article 145, 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 141

Application de la procédure décentralisée ou de la procédure de reconnaissance mutuelle d'autorisations de mise sur le marché 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 octroyés conformément à l'article 138.

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 octroyés par l'autorité compétente d'un autre État membre conformément à la présente section.

Article 142

Refus de l'enregistrement de l'usage traditionnel

1. L'enregistrement de l'usage traditionnel est refusé si la demande n'est pas conforme à l'article 138, 139 ou 140 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 fixées à l'article 138;

   c) le médicament traditionnel à base de plantes pourrait être nocif dans des 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 sur la base de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience;

e) la qualité pharmaceutique n'est pas démontrée de manière satisfaisante ou est inadéquate.

2. Les autorités compétentes des États membres notifient au demandeur de l'enregistrement de l'usage traditionnel, à la Commission et à toute autorité compétente de l'État membre qui en fait la demande toute décision de refus de l'enregistrement de l'usage traditionnel qu'elles ont prise et les raisons de ce refus.

Article 143

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 217, paragraphe 2. Cette liste contient, en ce qui concerne chaque substance végétale, les indications thérapeutiques, 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 inscrite sur la liste visée au paragraphe 1, les données visées à l'article 140, paragraphe 1, points b), c) et d), ne sont pas nécessaires et l'article 142, 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 l'usage traditionnel octroyés au titre du paragraphe 2 pour les médicaments à base de plantes contenant cette substance sont révoqués, à moins que les renseignements et documents visés à l'article 140, paragraphe 1, ne soient présentés dans les trois mois.

Article 144

Autres exigences applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes

1. L'article 1er, paragraphe 5, points a) et b), l'article 1er, paragraphe 9, les articles 6 à 9, 32, 33, 47, 49, 60, 64, 91, 92, 94, 191, 194, 205, 206, 207 et 209 et les chapitres IV, IX, XI, XII et XV de la présente directive, ainsi que la directive (UE) 2017/1572 de la Commission[53], s'appliquent, mutatis mutandis, aux enregistrements de l'usage traditionnel octroyés en vertu de la présente section.

2. Outre les exigences prévues aux articles 66 à 69 et 73 à 82 ainsi qu'à l'annexe IV, l'étiquetage et la notice d'un médicament traditionnel à base de plantes comportent une mention indiquant que:

   a) le produit est un médicament traditionnel à base de plantes à utiliser pour une ou des indications thérapeutiques spécifiées sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage; et

[53] Directive (UE) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain (JO L 238 du 16.9.2017, p. 44, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj).

b) l'utilisateur est invité à consulter un médecin ou un professionnel de 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 surviennent.

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 indications thérapeutiques spécifiées sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage".

Article 145

Groupe de travail sur les médicaments à base de plantes

1. Un groupe de travail sur les médicaments à base de plantes est institué. Ce groupe de travail fait partie de l'Agence en vertu de l'article 148, point g), du règlement (UE) 2026/...[+] 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 140, paragraphes 1 et 3;

ii) d'élaborer un projet de liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et des associations de celles-ci comme visé à l'article 143, paragraphe 1;

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

iii) d'établir des monographies de l'Union pour les médicaments traditionnels à base de plantes comme visé au paragraphe 3 du présent article;

b) en ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché de médicaments à base de plantes, il est chargé d'établir les monographies de plantes médicinales de l'Union pour les médicaments à base de plantes comme visé au paragraphe 3 du présent article;

c) en ce qui concerne les saisines de l'Agence au titre du chapitre III, section 5, ou de l'article 98, concernant les médicaments traditionnels à base de plantes visés à l'article 138, il est chargé d'accomplir les tâches mentionnées à l'article 44;

d) lorsque l'Agence est saisie, en vertu du chapitre III, section 5, ou de l'article 98, d'une question concernant des médicaments contenant des substances végétales ou des préparations à base de plantes, autres que les médicaments traditionnels à base de plantes, 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 est mise en place par le directeur exécutif de l'Agence conformément à l'article 151, paragraphe 10, point e), du règlement (UE) 2026/...[+].

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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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 les demandes introduites conformément à l'article 14, 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 de nouvelles monographies 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. L'article 153, paragraphes 3 à 5, du règlement (UE) 2026/...[+] s'applique 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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Chapitre XI
Fabrication et importation

SECTION 1
FABRICATION ET IMPORTATION DES MEDICAMENTS

Article 146

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 dénommée "autorisation de fabrication"). Une autorisation de fabrication est requise même si le médicament fabriqué est destiné à l'exportation.

2. Une autorisation de fabrication telle qu'elle est visée au paragraphe 1 est exigée pour la fabrication tant totale que partielle des médicaments, y compris les différentes opérations de division, de conditionnement ou de présentation.

   L'autorisation de fabrication ne s'applique qu'aux catégories de médicaments, aux formes pharmaceutiques, aux opérations de fabrication et aux locaux indiqués dans la demande.

3. Par dérogation au paragraphe 2, aucune autorisation de fabrication n'est exigée pour ce qui suit:

a) les préparations, divisions, changements de conditionnement ou de présentation, dans la mesure où ces opérations sont effectuées, uniquement en vue de la délivrance au détail, par des pharmaciens dans une officine ou par d'autres personnes légalement autorisées dans les États membres à effectuer lesdites opérations;

b) les activités de fabrication, y compris les essais, effectuées par des sites décentralisés, conformément à l'article 29 et à l'article 152, sous la responsabilité de la personne qualifiée d'un site central visée à l'article 155.

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, l'article 198, paragraphe 5, et l'article 201 s'appliquent aux importations de médicaments en provenance de pays tiers.

5. Les États membres introduisent les informations relatives aux autorisations de fabrication dans la base de données de l'Union visée à l'article 191, paragraphe 15.

Article 147

Demande d'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. Les États membres peuvent, jusqu'au … [sept ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], autoriser que les demandes soient introduites en version papier.

   La demande d'autorisation de fabrication comporte les renseignements suivants:

   a) le nom ou la raison sociale du demandeur, selon le cas, et son adresse permanente;

   b) les médicaments et les formes pharmaceutiques qui doivent être fabriqués ou importés et les opérations de fabrication qui doivent être effectuées, ainsi que le lieu où les activités doivent avoir lieu;

   c) la preuve que le demandeur dispose, aux fins précisées au point b), des locaux, des équipements techniques et des possibilités de contrôle, appropriés et suffisants, répondant aux exigences légales que l'État membre concerné fixe en ce qui concerne la fabrication des médicaments, y compris le stockage, et le contrôle, conformément à la présente directive;

   d) la preuve que le demandeur dispose des services d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 155.

2. Dans le cas d'une demande d'autorisation de fabrication pour un site central qui assure la surveillance de la fabrication décentralisée, la demande comprend aussi:

a) une description de tous les médicaments qui font l'objet d'étapes de fabrication dans les sites décentralisés, comprenant les activités de fabrication, y compris les essais, à effectuer en ce qui concerne ces médicaments dans les sites décentralisés;

b) la preuve que le demandeur dispose de procédures et de ressources appropriées pour la surveillance des sites décentralisés conformément à l'article 151, paragraphe 1, premier alinéa, point e);

c) pour chaque site décentralisé au moment de la demande, une confirmation écrite émanant de la personne qualifiée visée à l'article 155 attestant que le demandeur a vérifié, en procédant à un audit, qu'il respectait les principes de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 163.

3. Le demandeur fournit, par voie électronique, les renseignements à l'appui de sa demande. Les États membres peuvent, jusqu'au … [sept ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], autoriser que les renseignements soient fournis en version papier.

Article 148

Octroi d'une autorisation de fabrication

1. L'autorité compétente de l'État membre effectue une inspection pour confirmer l'exactitude des renseignements figurant dans la demande introduite conformément à l'article 147.

Lorsque l'exactitude des renseignements fournis est confirmée conformément au premier alinéa ou, en tout état de cause, au plus tard 90 jours à compter de la réception de la demande introduite conformément à l'article 147, l'autorité compétente de l'État membre octroie ou refuse l'autorisation de fabrication.

Par dérogation au deuxième alinéa, dans des cas justifiés, l'inspection peut être effectuée après l'octroi de l'autorisation de fabrication.

2. Afin de garantir que les renseignements visés à l'article 147 sont dûment fournis, l'autorité compétente de l'État membre peut subordonner l'octroi d'une autorisation de fabrication à certaines conditions.

Article 149

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 147, paragraphe 1, deuxième alinéa, et à l'article 147, paragraphe 2, points a) et b), l'autorité compétente de l'État membre prend une décision concernant la modification de l'autorisation de fabrication demandée au plus tard trente jours à compter de cette demande. Dans les cas exceptionnels, ce délai peut être prolongé jusqu'à 90 jours.

Article 150

Demande d'informations complémentaires

L'autorité compétente de l'État membre peut demander au demandeur de fournir des informations complémentaires concernant les renseignements fournis en vertu de l'article 147, ainsi que la personne qualifiée visée à l'article 155.

Lorsque l'autorité compétente de l'État membre demande des informations complémentaires en vertu du premier alinéa, les délais visés à l'article 148, paragraphe 1, deuxième alinéa, et à l'article 149 sont suspendus jusqu'à ce que les informations complémentaires aient été fournies.

Article 151

Obligations du titulaire de l'autorisation de fabrication

1. Les États membres veillent à ce que les titulaires d'autorisations de fabrication:

   a) disposent des services d'un personnel répondant aux exigences légales prévues dans l'État membre tant en ce qui concerne la fabrication que les contrôles;

   b) n'éliminent les médicaments que conformément à la législation nationale des États membres;

   c) avertissent au préalable l'autorité compétente de l'État membre de toute modification qu'ils souhaitent apporter à l'un des renseignements fournis en vertu de l'article 147;

   d) permettent à l'autorité compétente de l'État membre d'accéder à tout moment à leurs locaux;

e) mettent les personnes qualifiées visées à l'article 155 en mesure d'accomplir leurs missions, le cas échéant également sur des sites décentralisés, par exemple en mettant à leur disposition toutes les ressources nécessaires et en leur garantissant l'accès aux locaux, y compris aux systèmes électroniques et aux documents pertinents du ou des sites décentralisés;

f) se conforment, dans tout site concerné et à tout moment, aux principes de bonnes pratiques de fabrication des médicaments visés à l'article 163;

g) utilisent uniquement des substances actives fabriquées conformément aux principes de bonnes pratiques de fabrication des substances actives visés à l'article 163 et distribuées conformément aux principes de bonnes pratiques de distribution des substances actives visés à l'article 163;

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.

En ce qui concerne le premier alinéa, point c), l'autorité compétente de l'État membre est, en tout état de cause, immédiatement informée en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 155.

Aux fins du premier alinéa, points f) et g), les titulaires d'autorisations de fabrication vérifient que le fabricant ou les distributeurs des substances actives respectent les principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution visés à l'article 163, en procédant à des audits réguliers sur les sites de fabrication et de distribution du fabricant et des distributeurs des substances actives. Les titulaires d'autorisations de fabrication procèdent à cette vérification soit par eux-mêmes, soit par l'intermédiaire d'une entité agissant en leur nom, par contrat.

2. Le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les excipients soient appropriés pour une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les bonnes pratiques de fabrication appropriées sur la base d'une évaluation formalisée du risque comme visé à l'article 164.

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 152

Enregistrement et surveillance des sites décentralisés

1. Le titulaire de l'autorisation de fabrication du site central enregistre tous ses sites décentralisés conformément au 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 situé d'enregistrer le site décentralisé.

3. Aux fins du paragraphe 2, le titulaire de l'autorisation de fabrication du site central soumet un formulaire d'enregistrement comprenant les informations suivantes:

a) le nom ou la raison sociale et l'adresse du site décentralisé, une preuve de son établissement dans l'Union, le nom et les coordonnées d'une personne désignée comme le contact local pour le site décentralisé, ainsi qu'une confirmation écrite émanant du site décentralisé qu'il soutient la demande d'enregistrement;

b) les formes pharmaceutiques et les médicaments qui font l'objet des activités de fabrication, y compris les essais, dans le site décentralisé, les activités de fabrication, y compris les essais, à effectuer pour ces médicaments et, le cas échéant, la référence à l'autorisation de mise sur le marché concernée ou à la demande d'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 29;

c) les renseignements relatifs aux locaux du site décentralisé et aux équipements techniques nécessaires pour effectuer les activités concernées;

d) la référence à l'autorisation de fabrication du site central;

e) la confirmation écrite émanant de la personne qualifiée visée à l'article 155 attestant que le titulaire de l'autorisation de fabrication du médicament a vérifié la conformité du site décentralisé avec les principes de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 163 en procédant à des audits et, à la demande de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le site décentralisé est situé, le plus récent rapport d'audit pour le site décentralisé concerné;

f) la preuve que la personne qualifiée visée à l'article 155 dispose des ressources appropriées sur le site central pour accomplir les tâches visées à l'article 157, paragraphe 4, en ce qui concerne la surveillance du site décentralisé.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que toutes les activités sur les sites centraux et décentralisés soient menées dans le respect des principes de bonnes pratiques de fabrication visés aux articles 163 et 164 et de l'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 29.

5. Le titulaire de l'autorisation de fabrication du site central ne peut pas commencer les activités sur un site décentralisé tant que le recours à la fabrication décentralisée n'a pas été autorisé en vertu de l'article 29, paragraphe 1, et que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas vérifié que:

a) le site central correspondant est autorisé par l'autorité compétente de l'État membre dans lequel il est situé;

b) le site décentralisé est enregistré par l'autorité compétente de l'État membre dans lequel il est situé; et

c) dans la base de données de l'Union visée à l'article 191, paragraphe 15, un lien a été établi entre l'enregistrement du site décentralisé et l'autorisation du site central correspondant par l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le site central est situé.

6. L'autorité compétente de l'État membre dans lequel le site décentralisé est situé assure la surveillance, conformément à l'article 191, des activités de fabrication, y compris les essais, effectuées sur le site décentralisé.

7. L'enregistrement d'un site décentralisé comprend, le cas échéant, l'enregistrement du site en tant que site de fabrication pour la substance active liée au médicament couvert.

8. Lorsque les activités de fabrication sur un site décentralisé impliquent des étapes liées à la fabrication de la substance active du médicament faisant l'objet d'une fabrication décentralisée, ces étapes sont comprises dans les informations soumises en vertu du paragraphe 3, points b), c), e) et f).

9. L'autorité compétente de l'État membre qui assure la surveillance du site décentralisé en vertu du paragraphe 6 du présent article peut effectuer une inspection comme visé à l'article 191, paragraphe 1, deuxième alinéa, point a). En pareil cas, cette autorité compétente coopère avec l'autorité compétente de l'État membre qui assure la surveillance du site central. Si l'inspection révèle que le demandeur ne respecte pas les principes de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 163, l'autorité compétente de l'État membre qui assure la surveillance du site décentralisé n'enregistre pas cette entité dans la base de données de l'Union visée à l'article 191, paragraphe 15, ou, si cette entité est déjà enregistrée dans la base de données de l'Union visée à l'article 191, paragraphe 15, elle raye l'entité de cette base de données.

10. L'autorité compétente de l'État membre qui assure la surveillance du site décentralisé en vertu du paragraphe 6 coopère avec les autorités compétentes chargées de la surveillance des activités de fabrication, y compris les essais, en vertu d'autres actes de l'Union en ce qui concerne les médicaments qui ont été fabriqués sur un site décentralisé, dont les essais ou la fabrication impliquent l'utilisation de matières premières, les médicaments régis par d'autres dispositions pertinentes du droit de l'Union ou les médicaments destinés à être associés à des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Lorsque certaines activités de fabrication, y compris les essais, sont effectuées en ce qui concerne des médicaments contenant des SoHO, consistant en de telles substances ou issus de telles substances, pour lesquels certaines activités de fabrication, y compris les essais, sont effectuées au sein d'un site décentralisé qui est également autorisé en vertu du règlement (UE) 2024/1938, la coopération visée au premier alinéa comprend le partage d'informations sur toute action concernant le site décentralisé entreprise par les autorités compétentes concernées dans l'exercice de leurs responsabilités respectives.

Les autorités compétentes respectives des États membres qui assurent la surveillance du site central et des sites décentralisés coopèrent et échangent des informations en ce qui concerne l'autorisation du site central, l'enregistrement des sites décentralisés et la surveillance de ces sites.

11. Le cas échéant, les autorités compétentes des États membres qui assurent la surveillance du site central et des sites décentralisés et l'Agence ou l'autorité compétente de l'État membre chargée de la surveillance de l'autorisation de mise sur le marché coopèrent et échangent des informations. Lorsqu'elles détectent une déficience sur le site central ou les sites décentralisés qui pourrait avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité du médicament concerné, elles en informent les autorités compétentes des États membres concernées ou l'Agence, selon le cas, dans les meilleurs délais.

12. Lorsque survient une situation ayant une incidence sur la qualité ou la sécurité des médicaments fabriqués ou faisant l'objet d'essais sur le site décentralisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et la personne qualifiée du site central en informent, dans les meilleurs délais, les autorités compétentes des États membres qui assurent la surveillance du site central et des sites décentralisés ainsi que l'autorité compétente de l'État membre chargée de la surveillance de l'autorisation de mise sur le marché ou l'Agence, selon le cas, afin que des mesures appropriées soient prises.

13. L'autorité compétente de l'État membre qui assure la surveillance du site décentralisé peut suspendre ou révoquer l'enregistrement du site décentralisé, totalement ou partiellement, selon qu'il convient, si les conditions énoncées aux paragraphes 2 à 7 du présent article ne sont plus remplies. En pareil cas, cette autorité compétente informe, dans les meilleurs délais, toutes les autorités compétentes visées au paragraphe 11 et introduit les informations relatives à la suspension ou à la révocation dans la base de données de l'Union visée à l'article 191, paragraphe 15.

Article 153

Conditions applicables aux dispositifs de sécurité

1. Les dispositifs de sécurité visés au point p) de l'annexe IV ne sont ni retirés ni recouverts, que ce soit partiellement ou totalement, sauf dans le cas où les conditions ci-après sont remplies:

   a) le titulaire de l'autorisation de fabrication a vérifié au préalable que le médicament 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, sans ouvrir le conditionnement primaire, par des dispositifs de sécurité équivalents;

   c) le remplacement des dispositifs de sécurité est effectué conformément aux principes de bonnes pratiques de fabrication des médicaments visés à l'article 163; et

   d) le remplacement des dispositifs de sécurité est soumis à la surveillance de l'autorité compétente de l'État membre.

   Aux fins du point b), les dispositifs de sécurité sont considérés comme équivalents aux dispositifs de sécurité d'origine s'ils:

   a) répondent aux exigences fixées dans les actes délégués adoptés en vertu de l'article 70, paragraphe 2; et

b) permettent, avec la même efficacité, d'identifier le médicament, de vérifier son authenticité et d'apporter la preuve d'une manipulation illicite du médicament.

2. Les titulaires d'autorisations de fabrication, y compris ceux effectuant les activités visées au paragraphe 1, sont considérés comme des fabricants et sont dès lors tenus responsables des dommages causés dans les cas et aux conditions prévus dans la directive (UE) 2024/2853.

Article 154

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 qui ne sont pas destinés à être mis sur le marché de l'Union ne sont pas mis en circulation sur le marché de l'Union s'il existe des motifs suffisants de soupçonner une falsification de ces médicaments.

2. Les États membres communiquent des informations publiques sur les mesures qu'ils ont prises pour prévenir et lutter contre la falsification de médicaments, y compris les mesures d'exécution. À cette fin, ils associent les organisations de patients et de consommateurs et, si nécessaire, les autorités répressives des États membres.

3. Afin d'établir les mesures nécessaires visées au paragraphe 1 du présent article, la Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 afin de compléter le paragraphe 1 du présent article en précisant les critères à prendre en considération et les vérifications à effectuer lors de l'évaluation du caractère potentiellement falsifié des médicaments qui sont introduits dans l'Union mais qui ne sont pas destinés à être mis sur le marché.

Article 155

Disponibilité de la personne qualifiée

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour veiller à ce que le titulaire de l'autorisation de fabrication dispose, de façon permanente et continue, des services d'au moins une personne qualifiée, conformément aux conditions prévues à l'article 156, qui réside et opère dans l'Union et qui est responsable notamment de l'exécution des obligations indiquées à l'article 157.

2. Le titulaire d’une autorisation de fabrication qui est une personne physique et qui remplit personnellement les conditions de qualification énoncées à l'annexe III peut assumer la responsabilité visée au paragraphe 1.

3. Lorsque l'autorisation de fabrication est octroyée à un site central indiqué dans la demande en vertu de l'article 148, la personne qualifiée visée au paragraphe 1 du présent article est également responsable de l'exécution des obligations indiquées à l'article 157, paragraphe 4, en ce qui concerne les sites décentralisés. À cette fin, les ressources disponibles pour les services visés au paragraphe 1 du présent article sur un site central sont proportionnées au nombre de sites décentralisés et aux activités effectuées sur ces sites.

Article 156

Qualification de la personne qualifiée

1. Les États membres veillent à ce que la personne qualifiée visée à l'article 155 remplisse les conditions de qualification énoncées à l'annexe III.

2. Le titulaire de l'autorisation de fabrication et la personne qualifiée veillent à ce que l'expérience pratique acquise par la personne qualifiée soit adaptée aux types de produits à certifier.

3. L'autorité compétente de l'État membre peut établir des procédures administratives appropriées pour vérifier que la personne qualifiée visée à l'article 155 remplit les conditions énoncées à l'annexe III.

Article 157

Responsabilités de la personne qualifiée

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la personne qualifiée visée à l'article 155, sans préjudice de ses relations avec le titulaire de l'autorisation de fabrication, ait la responsabilité, sous réserve des procédures visées à l'article 158, de garantir que:

   a) dans le cas de médicaments fabriqués dans l'État membre concerné, chaque lot de fabrication de médicaments a été fabriqué et contrôlé dans le respect de la législation en vigueur dans cet État membre et conformément aux exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché;

b) dans le cas de médicaments importés de pays tiers, qu'ils aient été ou non fabriqués 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 vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments conformément aux exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

La personne qualifiée visée à l'article 155 veille, dans le cas de médicaments destinés à être mis sur le marché de l'Union, à ce que les dispositifs de sécurité visés au point p) de 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 de ces contrôles 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 déchargée de la responsabilité d'effectuer ces contrôles.

3. Dans tous les cas, et notamment lorsque les médicaments sont libérés pour la vente, la personne qualifiée atteste, dans un registre ou un 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 de l'autorité compétente de l'État membre pendant une période qui est précisée dans le droit national de l'État membre concerné et, en tout état de cause, pendant une période d'au moins cinq ans.

4. Aux fins de l'article 155, paragraphe 3, la personne qualifiée est tenue, en outre:

a) de surveiller les activités de fabrication, y compris les essais, effectuées sur les sites décentralisés pour veiller à ce qu'elles respectent les principes de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 163 et soient conformes à l'autorisation de mise sur le marché;

b) d'effectuer des audits réguliers, y compris des visites périodiques sur place, sur les sites décentralisés et de confirmer par écrit que le titulaire de l'autorisation de fabrication pour le site central a vérifié que le site décentralisé respecte les principes de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 163;

c) de notifier annuellement à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le site décentralisé est situé un inventaire des modifications qui ont eu lieu concernant les informations fournies dans le formulaire d'enregistrement soumis en vertu de l'article 152, paragraphe 3.

Toute modification susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des médicaments qui sont fabriqués ou qui font l'objet d'essais sur le site décentralisé doit être immédiatement notifiée.

La Commission est habilitée à adopter un acte délégué conformément à l'article 218 afin de compléter le premier alinéa, point c), en précisant la notification effectuée par la personne qualifiée.

Article 158

Code de conduite professionnel

1. Les États membres veillent à ce que les personnes qualifiées visées à l'article 155 s'acquittent des obligations qui leur incombent, soit par 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 155 dès l'ouverture d'une procédure administrative ou disciplinaire à son encontre pour manquement aux obligations qui lui incombent énoncées à l'article 157. La suspension d'une personne qualifiée s'applique à toutes les autorisations de fabrication concernées.

3. Dans le cas de la fabrication décentralisée, les autorités compétentes des États membres qui assurent la surveillance du site central et des sites décentralisés, si elles sont différentes, coopèrent pour mettre en œuvre les mesures visées aux paragraphes 1 et 2.

Article 159

Certificats pour les médicaments destinés à l'exportation

À la demande du fabricant, de l'exportateur ou des autorités compétentes d'un pays tiers importateur, l'autorité compétente de l'État membre délivre un certificat d'exportation attestant qu'un fabricant de médicaments possède une autorisation de fabrication, ou renvoie à l'autorisation de fabrication et au certificat de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (ci-après dénommé « certificat GMP ») disponibles dans la base de données de l'Union visée à l'article 191, paragraphe 15.

Aux fins du paragraphe 1, lorsque le fabricant ne possède pas une autorisation de mise sur le marché, il fournit à l'autorité compétente de l'État membre chargée de délivrer le certificat visé au paragraphe 1 une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles une autorisation de mise sur le marché n'est pas disponible.

3. À la demande du titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ou du demandeur d'une autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, délivre un certificat pour le médicament en conformité avec les dispositions administratives en vigueur de l'Organisation mondiale de la santé.

4. Aux fins du paragraphe 3 du présent article, l'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas, fournissent, pour les médicaments destinés à l'exportation qui sont déjà autorisés sur le territoire de l'État membre concerné le résumé des caractéristiques du produit, tel qu'elles l'ont approuvé conformément à l'article 46 ou, selon qu'il convient, renvoient au résumé des caractéristiques du produit qu'elles ont rendu public.

SECTION 2

FABRICATION, IMPORTATION ET DISTRIBUTION DE SUBSTANCES ACTIVES

Article 160

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. Les importateurs, les fabricants et les distributeurs de substances actives visés au paragraphe 1 soumettent une demande d'enregistrement en présentant, par voie électronique, un formulaire d'enregistrement à l'autorité compétente de l'État membre au moins soixante jours avant la date prévue pour le commencement de leur activité. Les États membres peuvent, jusqu'au … [sept ans à compter de la date de l'entrée en vigueur de la présente directive], autoriser que les formulaires d'enregistrement soient présentés en version papier.

3. Le formulaire d'enregistrement contient, au minimum, les informations suivantes:

   a) le nom ou la raison sociale et l'adresse permanente;

   b) les substances actives à importer, à fabriquer ou à distribuer;

   c) les renseignements relatifs aux locaux et aux équipements techniques utilisés dans le cadre de leur activité.

4. L'autorité compétente de l'État membre peut, sur la base d'une évaluation du risque, décider d'effectuer une inspection. Si l'autorité compétente de l'État membre notifie au demandeur d'un enregistrement, dans les soixante jours à compter de la réception du formulaire d'enregistrement, qu'une inspection sera effectuée, le demandeur d'un enregistrement 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 soixante jours à compter de la réception du formulaire d'enregistrement, l'autorité compétente de l'État membre n'a pas notifié au demandeur d'un enregistrement qu'une inspection sera effectuée, ce dernier peut commencer son activité.

5. S'il ressort de l'inspection effectuée conformément au paragraphe 4 du présent article que le demandeur d'un enregistrement ne respecte pas les principes de bonnes pratiques de fabrication ou de distribution des substances actives visés à l'article 163, l'autorité compétente n'enregistre pas cette entité dans la base de données de l'Union visée à l'article 191, paragraphe 15.

6. Tous les ans, les importateurs, les fabricants et les distributeurs de substances actives visés au paragraphe 1 communiquent, par voie électronique, à l'autorité compétente de l'État membre un inventaire des modifications qui ont eu lieu concernant les informations fournies dans le formulaire d'enregistrement visées au paragraphe 3. Toute modification susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des substances actives qui sont fabriquées, importées ou distribuées doit être immédiatement notifié.

7. L'autorité compétente de l'État membre introduit les informations fournies en vertu du paragraphe 3 du présent article dans la base de données de l'Union visée à l'article 191, paragraphe 15.

8. L'autorité compétente de l'État membre peut suspendre ou révoquer l'enregistrement de l'entité, totalement ou partiellement, selon qu'il convient, si les conditions énoncées au paragraphe 3 du présent article et à l'article 161 ne sont plus remplies. En pareil cas, l'autorité compétente de l'État membre informe, dans les meilleurs délais, les autorités compétentes des autres États membres et l'Agence et introduit les informations relatives à la suspension ou à la révocation dans la base de données de l'Union visée à l'article 191, paragraphe 15.

Article 161

Conditions d'importation des substances actives

1. Les États membres prennent des mesures appropriées pour s'assurer que la fabrication, l'importation et la distribution sur leur territoire de substances actives, y compris celles qui sont destinées à l'exportation, respectent les principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution des substances actives visés à l'article 163.

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 visés à l'article 163; et

   b) les substances actives sont accompagnées d'une confirmation écrite émanant de l'autorité compétente du pays tiers exportateur attestant que:

      i) les principes de bonnes pratiques de fabrication applicables au site de fabrication qui fabrique la substance active exportée sont au moins équivalents à ceux visés à l'article 163;

ii) 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, de manière à garantir une protection de la santé publique au moins équivalente à celle garantie dans l'Union; et

iii) dans le cas où une non-conformité est 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), du présent article ne s'appliquent pas si le pays exportateur figure sur la liste visée à l'article 162, paragraphe 2.

4. Toute autorité compétente d'un État membre peut déroger aux conditions énoncées au paragraphe 2, point b), du présent article pour une période n'excédant pas la validité du certificat de conformité aux bonnes pratiques de fabrication délivré conformément à l'article 191, paragraphe 13, lorsqu'un site fabriquant une substance active destinée à l'exportation a été inspecté par l'autorité compétente d'un État membre ou par l'Agence et qu'il a été constaté que le site respectait les principes de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 163.

Article 162

Substances actives importées de pays tiers

1. À la demande d'un pays tiers, la Commission évalue si le cadre réglementaire du pays tiers 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 garanti par l'Union.

   L'évaluation revêt la forme d'un examen des documents concernés fournis par voie électronique et, à moins que des arrangements visés à l'article 156, 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, une 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 du présent article , 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 du présent paragraphe. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 217, paragraphe 2.

   Lorsqu'elle procède à l'évaluation du cadre réglementaire du pays tiers en vertu 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 manquent à leurs obligations.

3. La Commission vérifie régulièrement si les conditions énoncées au paragraphe 1 sont remplies. La première vérification a lieu au plus tard 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 163

Règles applicables aux médicaments et aux substances actives

La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 218 afin de compléter la présente directive en précisant:

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.

Les principes à préciser au titre du premier alinéa, point a), comprennent des dispositions spécifiques relatives au courtage.

Le cas échéant, les principes à préciser au titre du premier alinéa sont cohérents avec d'autres principes de bonnes pratiques établis au titre de tout autre cadre juridique de l'Union.

L'Agence, notamment par l'intermédiaire de son groupe de travail "Inspection" visé à l'article 148, point k), du règlement (UE) 2026/...[+], en accord avec la Commission, élabore des lignes directrices concernant les bonnes pratiques de fabrication et de distribution, y compris des lignes directrices spécifiques aux MTI.

Article 164

Règles applicables aux excipients

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 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 visée à l'article 151, 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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Chapitre XII

Distribution en gros et vente à distance

SECTION 1

DISTRIBUTION EN GROS ET COURTAGE DE MEDICAMENTS

Article 165

Distribution en gros de médicaments

1. Sans préjudice de l'article 6, 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 le stockage, 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 en gros qui ont l'intention d'obtenir un médicament auprès d'un État membre (ci-après dénommé "État membre source") notifient au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le médicament est distribué (ci-après dénommé "État membre de destination") leur intention de distribuer ce médicament dans l'État membre de destination.

4. Les États membres veillent à ce que le distributeur en gros fasse la preuve que le médicament obtenu auprès d'un État membre source et distribué dans l'État membre de destination est déjà couvert par une autorisation de mise sur le marché dans l'État membre de destination, et notamment que les médicaments ont une origine commune. Un État membre peut fixer des exigences supplémentaires dont il juge le respect nécessaire pour qu'il soit démontré que le médicament autorisé dans l'État membre source et le médicament autorisé dans l'État membre de destination peuvent raisonnablement être considérés comme étant le même produit.

L'État membre de destination refuse d'autoriser le commerce parallèle d'un médicament par un distributeur en gros de l'État membre source si l'État membre de destination estime que le fait d'autoriser ce commerce parallèle contournerait la procédure de reconnaissance mutuelle prévue à l'article 39.

5. Dans le cas des médicaments couverts par une autorisation nationale de mise sur le marché, la notification visée au paragraphe 3, du présent article, adressée à l'autorité compétente de l'État membre de destination s'entend sans préjudice des autres procédures prévues par la législation nationale de cet État membre, et sans préjudice du paiement d'une redevance à cette autorité compétente pour l'examen de la notification. Un État membre peut exiger que le médicament concerné soit étiqueté conformément à l'article 77. L'État membre peut également exiger que les informations électroniques sur le produit soient fournies conformément à l'article 66, paragraphe 3.

6. Dans le cas des médicaments couverts par une autorisation centralisée de mise sur le marché, le distributeur en gros soumet la même notification visée au paragraphe 3 à l'Agence, qui sera chargée de vérifier que les conditions prévues par le droit de l'Union relatif aux médicaments et par les autorisations de mise sur le marché sont respectées. Pour cette vérification , une redevance est due à l'Agence.

Article 166

Autorisation de distribution en gros de médicaments

1. Chaque État membre prend toutes les mesures appropriées pour que la distribution en gros des médicaments sur son territoire soit soumise à une autorisation (ci-après dénommée "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.

2. Lorsque les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public peuvent également, en vertu de leur droit national, exercer une activité de distribution en gros de médicaments, ces personnes sont soumises à l'autorisation visée au paragraphe 1.

3. Une autorisation de fabrication octroyée en vertu de l'article 148 emporte une autorisation de distribution en gros des médicaments qui sont couverts par l’autorisation de fabrication. Une autorisation de distribution en gros ne dispense pas des obligations, prévues à l'article 146, de détenir une autorisation de fabrication ou de respecter les conditions éventuelles dont est assortie cette autorisation, même lorsque les activités de fabrication ou d'importation sont accessoires aux activités de distribution en gros.

4. L'autorité compétente de l'État membre introduit les informations relatives aux autorisations de distribution en gros dans la base de données de l'Union visée à l'article 191, paragraphe 15.

5. Lorsque l'autorité compétente d'un État membre octroie une autorisation de distribution en gros, elle veille à ce que les contrôles à l'égard des personnes autorisées à exercer une activité de distribution en gros de médicaments et les inspections de leurs locaux soient effectués à une fréquence appropriée.

   Elle peut suspendre ou révoquer l'autorisation de distribution en gros si les conditions énoncées aux articles 165 et 167 ne sont plus remplies ou si les obligations énoncées à l'article 169 ne sont plus respectées. Dans ce cas, l'État membre en informe, dans les meilleurs délais, les autres États membres et la Commission.

6. Lorsque l'autorité compétente d'un État membre estime que les conditions d'octroi d'une autorisation de distribution en gros énoncées aux articles 165 et 167 ne sont pas remplies et les obligations énoncées à l'article 169 ne sont pas respectées 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 estime nécessaires et informe la Commission et l'autorité compétente du premier État membre de ces mesures et des raisons qui les ont motivées.

Article 167

Demande d'autorisation de distribution en gros

1. Afin d'obtenir une autorisation de distribution en gros, le demandeur introduit une demande, par voie électronique, auprès de l'autorité compétente de l'État membre. Les États membres peuvent, jusqu'au … [sept ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], autoriser que les demandes soient introduites en version papier.

2. La demande visée au paragraphe 1 comprend les renseignements suivants:

   a) la confirmation et la preuve que les demandeurs ont une adresse permanente dans l'État membre et 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 responsable disposant des qualifications et répondant aux conditions prévues par la législation nationale de l'État membre;

   c) un engagement de s'acquitter des obligations qui leur incombent en vertu de l'article 169.

Article 168

Octroi d'une autorisation de distribution en gros

1. L'autorité compétente de l'État membre effectue une inspection pour confirmer l'exactitude des renseignements figurant dans la demande introduite conformément à l'article 167.

   Lorsque l'exactitude des renseignements fournis est confirmée conformément au premier alinéa ou, en tout état de cause, au plus tard 90 jours à compter de la réception de la demande introduite conformément à l'article 167, l'autorité compétente de l'État membre octroie ou refuse l'autorisation de distribution en gros.

   Par dérogation au deuxième alinéa, dans des cas justifiés, l'inspection peut être effectuée après l'octroi de l'autorisation de distribution en gros.

2. L'autorité compétente de l'État membre peut exiger du demandeur qu'il fournisse, par voie électronique, toutes informations complémentaires concernant les renseignements qui sont 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. Les États membres peuvent , jusqu'au … [sept ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], autoriser que les informations visées au paragraphe 2 soient fournies en version papier.

4. L'autorité compétente de l'État membre peut octroyer une autorisation de distribution en gros sous réserve de certaines conditions.

5. L'autorisation de distribution en gros ne s'applique qu'aux activités de distribution en gros, aux catégories de médicaments et aux locaux indiqués dans l'autorisation.

Article 169

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 soient tenus de:

a) disposer des services d'un personnel répondant aux exigences légales prévues par l'État membre en matière de distribution en gros;

b) permettre à l'autorité compétente de l'État membre d'accéder à tout moment à leurs locaux, installations et équipements visés à l'article 167, paragraphe 2, point a);

c) ne s'approvisionner 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 166, paragraphe 3;

d) ne fournir, 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) vérifier 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 vertu de l'article 70, paragraphe 2, deuxième alinéa;

f) avoir un plan d'urgence qui garantit la mise en œuvre effective de toute action de retrait du marché ordonnée par les autorités compétentes des États membres ou par la Commission, selon le cas, ou engagée en coopération avec le fabricant du médicament concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné;

g) tenir 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 70;

h) tenir les registres visés au point g) à la disposition des autorités compétentes des États membres, à des fins de surveillance, durant une période de cinq ans;

i) respecter les principes de bonnes pratiques de distribution des médicaments visés à l'article 163;

j) disposer d'un système de qualité établissant les responsabilités, les procédures et les mesures de gestion du risque en ce qui concerne leurs activités;

k) informer 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 identifient comme étant falsifiés ou qu'ils soupçonnent d'être falsifiés;

l) garantir en permanence, dans les limites de leur responsabilité, l'approvisionnement approprié et continu en ce qui concerne une gamme adéquate de médicaments pour répondre aux besoins d'une zone géographique spécifique, et livrer les fournitures demandées sur l'ensemble de la zone en question, dans un délai raisonnable, conformément aux exigences de la législation nationale;

m) coopérer avec les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités compétentes des États membres et l'Agence en ce qui concerne les mesures liées à la sécurité de l'approvisionnement visées au chapitre X du règlement (UE) 2026/...[+];

n) coopérer avec les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les autorités compétentes des États membres en ce qui concerne la surveillance et la gestion des pénuries et des pénuries critiques visées au chapitre X du règlement (UE) 2026/...[+].

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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 que celui-ci détient une autorisation de distribution en gros ou une autorisation de fabrication visée à l'article 166, 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 du médicament satisfait aux exigences fixées à l'article 174.

5. En ce qui concerne un médicament pour lequel la protection réglementaire du marché visée à l'article 83, paragraphe 2, de la présente directive ou la prolongation de l'exclusivité commerciale visée à l'article 74, paragraphe 1, du règlement (UE) 2026/...[+] ne s'applique pas dans un État membre en vertu de l'article 59, paragraphe 5, de la présente directive, le titulaire de l'autorisation de distribution en gros ou toute personne ou entité qui vend à distance des médicaments ne met pas le médicament générique, biosimilaire, hybride ou biohybride à disposition sur le marché d'un autre État membre lorsque la protection réglementaire du marché visée à l'article 83, paragraphe 2, de la présente directive et, le cas échéant, la prolongation de l'exclusivité commerciale visée à l'article 74, paragraphe 1, du règlement (UE) 2026/...[+], s'appliquent, pendant la période de protection réglementaire du marché ou la période d'exclusivité commerciale.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Lorsqu'un tel médicament générique, biosimilaire, hybride ou biohybride est destiné à l'exportation vers un État membre dans lequel les périodes de protection réglementaire du marché et d'exclusivité commerciale ne s'appliquent pas en vertu de l'article 59, paragraphe 5, de la présente directive, le titulaire de l'autorisation de distribution en gros tient des registres spécifiques à la disposition des autorités compétentes des États membres pendant une période de trois ans.

Article 170

Obligation de fourniture de médicaments

1. En ce qui concerne la fourniture de médicaments aux pharmaciens et aux autres personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public, les États membres n'imposent au titulaire d'une autorisation de distribution en gros qui a été octroyée par un autre État membre aucune obligation, notamment des 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 leur responsabilité, un approvisionnement approprié et continu, en ce qui concerne ce médicament, des pharmaciens et des autres personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public de manière à répondre aux besoins des patients de l'État membre concerné.

3. Les modalités de mise en œuvre du présent article doivent en outre être justifiées par des raisons de protection de la santé publique et être proportionnées par rapport à l'objectif de cette protection, conformément au traité sur le fonctionnement de l’Union européenne, notamment en ce qui concerne la libre circulation des marchandises et la concurrence.

Article 171

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 titulaire d'une autorisation de distribution en gros fournit un document, qui peut être communiqué sous format électronique, permettant de connaître ce qui suit:

   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 70.

2. Les États membres prennent toutes mesures appropriées pour s'assurer 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 172

Exigences nationales applicables à la distribution en gros

Le présent chapitre n’empêchent pas les États membres de soumettre à des exigences plus strictes 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 173

Distribution en gros à des pays tiers

Dans le cas de la distribution en gros de médicaments à des pays tiers, l'article 165 et l'article 169, paragraphe 1, point d), 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 171 s'applique à la fourniture de médicaments à des personnes de pays tiers autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public.

Article 174

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 octroyée conformément au droit de l'Union.

   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 169, paragraphe 1, points f) à k), s'appliquent mutatis mutandis au courtage de médicaments.

2. Seules les personnes enregistrées auprès de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel elles ont leur adresse permanente visée au paragraphe 1, deuxième alinéa, peuvent exercer des activités de courtage de médicaments. Ces personnes communiquent, par voie électronique, à l'autorité compétente de l'État membre, aux fins de l'enregistrement, au minimum leur nom, leur raison sociale et leur adresse permanente. Elles notifient dans les meilleurs délais, par voie électronique, toute modification de ces renseignements à l'autorité compétente de l'État membre.

   Les États membres peuvent, jusqu'au … [sept ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], autoriser que les informations visées au premier alinéa soient communiquées en version papier.

   L'autorité compétente de l'État membre introduit les informations visées au premier alinéa dans un registre accessible au public.

3. Les inspections visées à l'article 191 sont effectuées 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 A DISTANCE AU PUBLIC

Article 175

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 médicale au moyen de services de la société de l'information, les États membres veillent à ce que l'offre à la vente à distance au public de médicaments au moyen de services tels qu'ils sont définis dans la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil[54] soit soumise 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;

[54] 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2015/1535/oj).

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;

iii) l'adresse du site internet utilisé à cette fin et toutes les informations pertinentes nécessaires pour identifier ce site internet;

iv) le cas échéant, le statut de prescription, conformément au chapitre IV, des médicaments offerts à la vente à distance au public au moyen de services de la société de l'information;

c) les médicaments respectent la législation nationale de l'État membre de destination conformément à l'article 6, paragraphe 1;

d) sans préjudice des exigences en matière d'information énoncées dans la directive 2000/31/CE du Parlement européen et du Conseil[55], le site internet offrant à la vente à distance des médicaments au public 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 en vertu du point b);

[55] 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2000/31/oj).

ii) un lien hypertexte vers le site internet de l'État membre d'établissement visé à l'article 177;

iii) le logo commun visé à l'article 176, clairement affiché sur chaque page du site internet en rapport avec l'offre de vente à distance de médicaments au public.

Lorsqu'il y a lieu, les informations visées au premier alinéa, point b), sont mises à jour.

Le logo commun visé au premier alinéa, point d) iii), contient un lien hypertexte vers les données concernant la personne figurant sur la liste visée à l'article 177, paragraphe 1, point c).

2. Les États membres peuvent imposer des conditions, lorsqu'elles sont justifiées par des raisons de protection de la santé publique, pour la délivrance au détail, sur leur territoire, de médicaments offerts à 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 qui offrent à la vente à distance des médicaments au public au moyen de services de la société de l'information et exercent leur activité sur leur territoire soient soumises à des sanctions efficaces, proportionnées et dissuasives.

Article 176

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 internet offrant à la vente à distance des médicaments au public conformément à l'article 175, paragraphe 1, point d).

2. Afin d'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 en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 217, paragraphe 2.

Article 177

Informations sur la vente à distance au public

1. Chaque État membre met en place un site internet fournissant, au minimum, les éléments suivants:

   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;

   b) des informations sur la finalité du logo commun;

   c) la liste des personnes offrant à la vente à distance des médicaments au public dans ledit État membre au moyen de services de la société de l'information conformément à l'article 175 et l'adresse de leur site internet;

   d) des informations générales sur les risques liés aux médicaments fournis illégalement au public au moyen de services de la société de l'information.

   Le site internet visé au premier alinéa contient un lien hypertexte vers le site internet visé au paragraphe 2.

2. L'Agence met en place un site internet fournissant les informations visées au paragraphe 1, premier alinéa, points b) et d), des informations sur le droit de l'Union applicable aux médicaments falsifiés ainsi que des liens hypertexte vers les sites internet des États membres visés au paragraphe 1. Le site internet de l'Agence mentionne explicitement que les sites internet des États membres contiennent des informations sur les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments par la vente à distance dans l'État membre concerné.

3. La Commission, en collaboration avec les autorités compétentes des États membres ou l'Agence, selon le cas, 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 fournis illégalement par la vente à distance ainsi qu'au fonctionnement du logo commun et des sites internet visés aux paragraphes 1 et 2.

Chapitre XIII
Publicité

Article 178

Définition de la publicité pour les médicaments

1. Aux fins du présent chapitre, on entend par "publicité pour les médicaments" toute forme d'activité d'information 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 qualifiées pour les prescrire, les administrer ou les délivrer, dénommées dans le présent chapitre "professionnels de santé";

   c) les visites de délégués médicaux auprès de professionnels de santé;

   d) la fourniture gratuite d'échantillons de médicaments;

   e) les incitations à prescrire ou à délivrer des médicaments par l'octroi, l'offre ou la promesse d'avantages ou de primes, pécuniaires ou en nature;

f) le parrainage de réunions promotionnelles auxquelles participent des professionnels de santé;

g) le parrainage de manifestations scientifiques auxquelles participent des professionnels de santé ou toute forme de contribution financière pour de telles manifestations , y compris le paiement à l'entité organisatrice et la prise en charge des frais de déplacement, de séjour et de restauration y afférents des participants;

h) la publicité en rapport avec des médicaments qui ne fait pas référence à des médicaments spécifiques.

2. Le présent chapitre ne couvre pas:

a) l'étiquetage et la notice, lesquels font l’objet du chapitre IV;

b) la correspondance, qu’elle soit accompagnée ou non le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier, pour autant qu'elle ne promeuve pas la prescription ou la consommation du médicament;

c) les annonces informatives factuelles et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de précautions générales relatives aux médicaments, 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 179

Dispositions générales relatives à la publicité pour les médicaments

1. Les États membres interdisent toute publicité pour 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 pour 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;

   c) n'incite pas à un usage excessif ou abusif du médicament.

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 la comparaison de la qualité, de la sécurité ou de l'efficacité est étayée objectivement par les résumés des caractéristiques des produits.

Article 180

Restrictions à la publicité pour les médicaments

1. Les États membres interdisent la publicité auprès du grand public pour des médicaments:

   a) qui sont soumis à prescription médicale, conformément au chapitre IV;

   b) qui contiennent des substances classées comme stupéfiants ou substances psychotropes au sens des conventions internationales.

2. Les médicaments qui, par leur composition et leur objectif, sont destinés à être utilisés sans l'intervention d'un professionnel de santé à des fins de diagnostic, de prescription ou de 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.

3. Les États membres peuvent interdire sur leur territoire:

   a) la publicité auprès du public pour des médicaments qui sont remboursables;

   b) la publicité portant sur des médicaments qui ne fait pas référence à des médicaments spécifiques.

4. L'interdiction visée au paragraphe 1 ne s'applique pas aux campagnes de promotion de la vaccination lorsque ces campagnes sont menées ou approuvées par les États membres.

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 par l'industrie à des fins promotionnelles.

7. Les États membres peuvent suspendre la publicité pour un médicament en cas de pénurie ou de risque de pénurie de ce médicament. La suspension est levée dès que la pénurie ou le risque de pénurie a cessé d'exister.

8. Les États membres peuvent appliquer des mesures plus strictes en ce qui concerne la publicité pour les médicaments auprès des professionnels de santé habilités à administrer des médicaments.

Article 181

Publicité auprès du grand public

1. Sans préjudice de l'article 180, toute publicité auprès du grand public pour un médicament doit:

   a) être conçue de façon à ce que le caractère publicitaire du message soit évident et que le produit soit clairement identifié comme médicament; et

   b) contenir au minimum les informations suivantes:

      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 une utilisation et une élimination appropriées du médicament,

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.

2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité faite pour un médicament auprès du grand public peut, nonobstant le 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.

Article 182

Restrictions à la publicité auprès du grand public

1. La publicité auprès du public pour un médicament ne peut comporter aucun élément qui:

a) fait apparaître la consultation médicale ou l'intervention chirurgicale comme superflue, en particulier en offrant un diagnostic ou en préconisant un traitement par tout moyen de communication;

b) suggère que les effets du médicament sont garantis, qu'ils ne s'accompagnent pas d'effets indésirables, ou que ces effets sont supérieurs ou équivalents à ceux d'un autre traitement ou d'un autre médicament;

c) suggère que la santé du sujet peut être améliorée par la prise du médicament;

d) suggère que la santé du sujet peut être affectée en cas de non-utilisation du médicament;

e) s'adresse exclusivement ou principalement aux enfants;

f) se réfère directement ou indirectement à une recommandation émanant de scientifiques, de professionnels de santé, d'établissements de soins ou de personnes qui, bien que n'étant ni ces personnes ou établissements, peuvent, par leur notoriété ou leur activité professionnelle, inciter à la consommation de médicaments;

g) assimile le médicament à une denrée alimentaire, à un produit cosmétique ou à un autre produit de consommation;

h) suggère que la sécurité ou l'efficacité du médicament est due au fait qu'il s'agit d'une substance d'origine naturelle;

i) pourrait conduire, par une description ou une figuration détaillée de l'anamnèse, à un faux autodiagnostic;

j) se réfère de manière abusive, effrayante ou trompeuse à des attestations de guérison;

k) utilise de manière abusive, effrayante ou trompeuse des représentations visuelles des 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 contenue dans le paragraphe 1, point d), du présent article ne s'applique pas aux campagnes de promotion de la vaccination visées à l'article 180, paragraphe 4.

Article 183

Publicité auprès des professionnels de santé

1. La publicité pour un médicament auprès des professionnels de santé comprend les deux éléments suivants:

   a) les informations essentielles compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit,

   b) le statut de prescription du médicament.

   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.

2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité pour un médicament auprès des professionnels de santé 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 184

Documents justificatifs pour la publicité auprès des professionnels de santé

1. Toute documentation relative à un médicament, qui est communiquée dans le cadre de la promotion de ce médicament aux personnes habilitées à le prescrire, à l'administrer ou à le délivrer, doit contenir au moins les renseignements visés à l'article 183, paragraphe 1, et préciser 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 doivent être exactes, actuelles, vérifiables et suffisamment complètes pour permettre au destinataire de se forger sa propre opinion sur 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, doivent être reproduits fidèlement et la source exacte doit être précisée.

Article 185

Obligations applicables aux délégués médicaux

1. Les délégués médicaux doivent être formés par leur employeur de façon adéquate et posséder des connaissances scientifiques suffisantes pour pouvoir donner des renseignements précis et aussi complets que possible sur les médicaments dont ils font la promotion. Les informations fournies par les délégués médicaux sont conformes à l'article 179.

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 avec, si la législation de l'État membre le permet, les informations sur le prix et les conditions de remboursement visées à l'article 183, paragraphe 1, deuxième alinéa.

3. Les délégués médicaux sont tenus de transmettre au service scientifique visé à l'article 190, paragraphe 1, toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments dont ils font la publicité, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables qui leur sont signalés par les personnes visitées.

Article 186

Promotion des médicaments

1. Dans le cadre de la promotion des médicaments auprès des professionnels de santé, il est interdit d'octroyer, d'offrir ou de promettre à ces personnes des cadeaux ou des avantages pécuniaires ou en nature.

2. Le paragraphe 1 n'empêche pas que l'hospitalité soit offerte lors d'événements promotionnels. Cette hospitalité est toujours strictement limitée aux objectifs principaux de l'événement concerné. L'hospitalité ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de santé.

3. Les professionnels de santé ne peuvent solliciter ou accepter aucune des incitations interdites en vertu du paragraphe 1 ou contraires au paragraphe 2.

4. Les mesures ou les pratiques commerciales existant dans les États membres en matière de prix, de marges et de remises ne sont pas affectées par les paragraphes 1, 2 et 3.

Article 187

Hospitalité offerte lors de manifestations scientifiques

L'article 186, paragraphe 1, ne fait pas obstacle à l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique. Cette hospitalité est strictement limitée à l'objectif scientifique principal de la manifestation et est peu onéreuse. L'hospitalité ne peut pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de santé.

Article 188

Fourniture d'échantillons gratuits de médicaments

1. Des échantillons de médicaments ne peuvent être fournis gratuitement à titre exceptionnel qu'aux personnes habilitées à prescrire des médicaments et dans les conditions suivantes:

   a) le nombre d'échantillons fourni pour chaque médicament par an et par prescripteur doit être limité;

   b) chaque fourniture d'échantillons doit répondre à une demande écrite, datée et signée, émanant de personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments;

   c) il doit exister, chez les personnes fournissant des échantillons, un système approprié de contrôle et de responsabilité;

   d) aucun échantillon ne doit être plus grand que le plus petit conditionnement commercialisé;

   e) chaque échantillon doit porter la mention "échantillon médical gratuit — ne peut être vendu" ou toute autre indication de signification analogue;

f) chaque échantillon doit être accompagné d'une copie du résumé des caractéristiques du produit;

g) aucun échantillon de médicaments contenant des substances classées comme stupéfiants ou substances psychotropes, au sens des conventions internationales, ou comme antibiotiques, ne peut être fourni.

2. À titre exceptionnel, les États membres peuvent décider que 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 aussi restreindre davantage la distribution d'échantillons gratuits de certains médicaments.

Article 189

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 pour les médicaments. Ces moyens, qui peuvent se fonder sur un système de contrôle préalable, doivent en tous cas comporter des dispositions légales en vertu desquelles les personnes ou organisations considérées, selon le droit national, comme ayant un intérêt légitime à interdire 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 des plaintes, soit pour engager les poursuites judiciaires appropriées.

2. Dans le cadre des dispositions légales visées au paragraphe 1, les États membres confèrent aux juridictions ou autorités compétentes des États membres des pouvoirs 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 judiciaires appropriées en vue de faire ordonner la cessation de cette publicité; ou

b) à interdire une publicité trompeuse ou à engager les poursuites judiciaires appropriées en vue de faire ordonner l'interdiction de cette 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 juridictions ou aux autorités compétentes des États membres les pouvoirs visés au premier alinéa, points a) et b), même sans qu'il n'existe de 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 juridictions ou aux autorités compétentes des États membres des pouvoirs 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.

5. En l'absence de règles nationales régissant la divulgation des transferts de valeur, les États membres établissent et tiennent à jour, sur le portail internet national sur les médicaments visé à l’article 105, une liste accessible au public de liens vers les plateformes de divulgation exploitées par des associations professionnelles ou par des titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour la déclaration des transferts de valeur liés aux activités publicitaires visées aux articles 185 à 188, selon les cas. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché fournissent les liens internet nécessaires et restent responsables de l'exactitude et de la publication en temps utile des informations divulguées.

6. Les paragraphes 1 à 4 n'excluent pas le contrôle volontaire de la publicité pour des médicaments par des organismes d'autoréglementation et le recours à de tels organismes, s'il existe des procédures devant de tels organismes en plus des procédures juridictionnelles ou administratives visées au paragraphe 1.

Article 190

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 organisation 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 émanant de son entreprise ou de ses entités à but non lucratif, accompagné d'une fiche indiquant les destinataires, le mode de diffusion et la date de première diffusion;

   b) s'assure que la publicité pour des médicaments faite par son entreprise ou ses entités à but non lucratif est conforme aux prescriptions du présent chapitre;

   c) vérifie que les délégués médicaux employés par son entreprise ou ses entités à but non lucratif ont été formés de façon adéquate et s'acquittent des obligations qui leur incombent en vertu de l'article 185, 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;

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 le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et une ou plusieurs entreprises désignées par ce dernier.

Chapitre XIV
Surveillance et contrôles

SECTION 1
SURVEILLANCE

Article 191
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 d'autres États membres, au respect de la présente directive, y compris les principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution visés aux articles 163 et 164.

Aux fins 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 est justifié;

c) des mesures de contrôle de la conformité;

d) le suivi effectif des mesures visées aux points a), b) et c).

2. L'autorité compétente de l'État membre 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 concerné, à une fréquence appropriée à déterminer selon une approche fondée sur les risques, dans les locaux ou à l'égard des activités:

a) des fabricants de médicaments situés dans l'Union ou dans des pays tiers, y compris, le cas échéant, sur des sites centralisés ou décentralisés, et des distributeurs en gros de médicaments situés dans l'Union;

b) des fabricants de substances actives situés dans l'Union ou dans des pays tiers, et des importateurs et des distributeurs de substances actives situés dans l'Union.

4. Pour mettre en œuvre l'approche fondée sur les risques visée au paragraphe 3, 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 162, paragraphe 2.

5. Lorsque l'autorité compétente de l'État membre l'estime nécessaire, y compris lorsqu'il y a des raisons de soupçonner que la présente directive, y compris les principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution visés aux articles 163 et 164, n'est pas respectée, elle peut demander à ses représentants officiels de mettre en œuvre les mesures visées au paragraphe 1, deuxième alinéa, du présent article, dans les locaux ou à l'égard des activités:

a) des demandeurs d'une autorisation de fabrication ou d'une autorisation de distribution en gros de médicaments;

b) des demandeurs d'un enregistrement d'une activité de fabrication, d'importation ou de distribution de substances actives;

c) des sites décentralisés faisant l'objet d'une demande d'enregistrement et des sites décentralisés enregistrés;

d) des titulaires d’une autorisation de mise sur le marché;

e) sans préjudice du paragraphe 3, des fabricants et des distributeurs en gros de médicaments, des fabricants et des distributeurs de substances actives situés dans l'Union ou dans des pays tiers et des importateurs de médicaments ou de substances actives situés dans l'Union;

f) des fabricants d'excipients, d'excipients fonctionnels, de matières de départ ou de produits intermédiaires situés sur le territoire de l’État membre concerné ou dans un pays tiers;

g) des importateurs d'excipients, d'excipients fonctionnels, de matières de départ ou de produits intermédiaires situés sur le territoire de l’État membre concerné;

h) des personnes exerçant des activités de courtage de médicaments sur le territoire de l’État membre concerné;

i) des tiers, engagés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché, pour la réalisation de certaines de ses tâches ou la préparation de preuves ou de données soumises conformément à l'annexe II.

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 un 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 mettre en œuvre une ou plusieurs des actions suivantes et soient tenus de les mettre en œuvre:

a) procéder à des inspections des établissements commerciaux ou de fabrication des fabricants 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 9;

b) examiner tous les documents et archives afin de vérifier le respect de la présente directive et obtenir des preuves, telles que des copies de documents, des photographies ou des vidéos;

c) 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;

d) inspecter les locaux, les archives, les documents et le dossier permanent du système de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de toute entreprise chargée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser les activités décrites au chapitre IX.

8. Les inspections visées au paragraphe 1, deuxième alinéa, points a) et b), du présent article, sont mises en œuvre conformément aux principes visés à l'article 193.

9. Après chaque inspection effectuée conformément aux paragraphes 3 et 5 du présent article, l'autorité compétente de l'État membre concerné publie un rapport sur la conformité des activités inspectées aux principes de bonnes pratiques de fabrication et de distribution visés aux articles 163 et 164, selon le cas.

10. L'autorité compétente de l'État membre dont les représentants officiels ont effectué des inspections conformément aux paragraphes 3 et 5 communique son rapport préliminaire 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 qui peuvent avoir été conclus entre l'Union et un pays tiers, un État membre, la Commission ou l'Agence peut exiger d'un fabricant d'un médicament ou d'une substance active établi dans un pays tiers qu'il se soumette à une inspection comme visé au présent article.

13. Dans les 90 jours à compter de l'inspection effectuée conformément aux paragraphes 3 et 5 du présent article, l'autorité compétente de l'État membre concerné délivre à l'entité inspectée un certificat de conformité aux 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 163 et 164.

14. S'il ressort de l'inspection effectuée conformément aux paragraphes 3 et 5 du présent article que l'entité inspectée ne respecte pas les principes de bonnes pratiques de fabrication ou de de distribution visés aux articles 163 et 164, l'autorité compétente de l'État membre concerné délivre une déclaration de non-conformité et révoque totalement ou partiellement le certificat de conformité aux bonnes pratiques de fabrication ou de distribution, selon qu'il convient.

15. L'autorité compétente de l'État membre introduit les certificats de conformité aux bonnes pratiques de fabrication ou de distribution dans la base de données de l'Union concernée, gérée par l'Agence au nom de l'Union. L'autorité compétente de l'État membre introduit également dans cette base de données des informations concernant l'enregistrement des sites décentralisés exerçant des activités de fabrication décentralisée et des importateurs, des fabricants et des distributeurs de substances actives en vertu de l'article 152, paragraphe 5, points b) et c), de l'article 152, paragraphes 9 et 13, et de l'article 160, paragraphes 7 et 8, respectivement.

16. S'il ressort de l'inspection effectuée conformément aux paragraphes 3 et 5 du présent article que l'entité inspectée ne respecte pas les exigences légales ou les principes de bonnes pratiques de fabrication ou de distribution visés aux articles 163 et 164, l'information est introduite dans la base de données de l'Union visée au paragraphe 15 du présent article, selon qu'il convient.

17. S'il ressort de l'action mise en œuvre conformément au paragraphe 7, point d), que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne respecte pas le système de pharmacovigilance tel qu'il est décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance ni le chapitre IX, l'autorité compétente de l'État membre concerné signale ces défaillances au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en lui donnant la possibilité de présenter des observations.

En pareils 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 qui s'imposent 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 209.

Article 192

Coopération en matière d'inspections

1. À la demande d'une ou de plusieurs autorités compétentes des États membres, les inspections visées à l'article 191, paragraphes 3 et 5, de la présente directive peuvent être effectuées par des représentants officiels de plusieurs États membres, conjointement avec les inspecteurs de l'Agence, si lesdites autorités compétentes des États membres en ont fait expressément la demande, conformément à l'article 54, paragraphe 1, du règlement (UE) 2026/...[+] (ci-après dénommée "inspection conjointe").

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

L'autorité compétente de l'État membre qui reçoit une demande d'conjointe s'efforce dans toute la mesure du raisonnable, compte tenu des ressources dont elle dispose, d'accepter cette demande et de coordonner et faciliter cette inspection conjointe lorsque:

a) il est démontré, ou il existe des motifs raisonnables de soupçonner, que les activités exercées 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 conjointe et les autorités compétentes des États membres concernés conviennent qu'une inspection est nécessaire;

b) l'autorité compétente de l'État membre qui demande l'inspection conjointe exige une expertise technique spécialisée qui est disponible dans l'État membre qui reçoit la demande;

c) 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 conjointe.

2. Les autorités compétentes des États membres participant à une inspection conjointe et l'Agence, selon le cas, concluent, préalablement à l'inspection, un accord précisant au minimum les éléments suivants:

a) la portée et l'objectif de l'inspection conjointe;

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.

Lorsque l'inspection conjointe est menée sur le territoire d'un des États membres, l'autorité compétente de cet État membre agit en tant qu'autorité chef de file de l'inspection conjointe, sauf accord contraire entre les États membres.

3. Les autorités compétentes des États membres participant à l'inspection conjointe, et l'Agence, selon le cas, s'engagent, dans cet accord, à accepter en commun les résultats de l'inspection.

4. Lorsque l'inspection conjointe est menée dans l'un des États membres, l'autorité compétente de cet État membre 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 conjointes afin de faciliter les inspections conjointes régulières. Les États membres peuvent mettre en œuvre ces programmes dans le cadre d'un accord comme visé aux paragraphes 2 et 3.

6. Une autorité compétente d'un État membre peut demander à l'autorité compétente d'un autre État membre de prendre en charge la réalisation de l'une de ses inspections visées à l'article 191, paragraphes 3 et 5.

7. Dans un délai de 10 jours à compter de la réception d'une demande adressée en vertu du paragraphe 6, l'autorité compétente qui reçoit la demande fait savoir à l'autorité compétente qui demande l'inspection si elle accepte la demande d'effectuer l'inspection. Lorsqu'elle accepte la demande, elle est l'autorité compétente en charge de la réalisation de l'inspection en vertu de la présente section.

8. Aux fins du paragraphe 6, et si la demande est acceptée, l'autorité compétente qui demande l'inspection 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 193

Principes applicables à la surveillance et aux inspections

1. La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 218 afin de compléter la présente directive en établissant les principes applicables:

a) au système de surveillance visé à l'article 191, paragraphe 1;

b) aux inspections conjointes visées à l'article 192, 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 visé à l'article 191, paragraphe 2;

d) aux autorités réglementaires de confiance n'appartenant pas à l'Union visées à l'article 191, paragraphe 4, point a); et

e) à l'échange d'informations et à la coopération en ce qui concerne la fabrication décentralisée entre les autorités compétentes des États membres qui assurent la surveillance du site central et des sites décentralisés et l'autorité compétente de l'État membre chargée de la surveillance de l'autorisation de mise sur le marché ou l'Agence, selon le cas, visés à l'article 152, paragraphe 11.

2. Les États membres établissent, en coopération avec l'Agence, la forme et le contenu de l'autorisation de fabrication visée à l'article 146, paragraphe 1, de l'autorisation de distribution en gros visée à l'article 166, paragraphe 1, du rapport visé à l'article 191, paragraphe 9, du certificat de conformité aux bonnes pratiques de fabrication et du certificat de conformité aux bonnes pratiques de distribution visés à l'article 191, paragraphe 13, ainsi que de la déclaration de non-conformité visée à l'article 191, paragraphe 14.

SECTION 2

CONTROLES

Article 194

Contrôles des médicaments

Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour garantir que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de fabrication d'un médicament fournissent la preuve des contrôles effectués sur le médicament ou sur les ingrédients conformément aux méthodes prévues à l'annexe II et des contrôles effectués à un stade intermédiaire du processus de fabrication.

Article 195

Fourniture de comptes rendus de contrôle des médicaments immunologiques et des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains

En vue de la mise en œuvre de l'article 194, les États membres peuvent exiger que les fabricants de médicaments immunologiques et de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains soumettent 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 157.

Article 196

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 les titulaires d'autorisations de mise sur le marché soumettent à l'examen d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par cet État membre des échantillons de chaque lot du médicament et, si nécessaire, du produit en vrac, , avant la libération sur le marché, en ce qui concerne les médicaments suivants:

   a) des vaccins vivants;

   b) des médicaments immunologiques utilisés pour l'immunisation primaire de jeunes enfants ou d'autres groupes à risque;

   c) des médicaments immunologiques utilisés dans des programmes d'immunisation relevant de la santé publique;

d) des médicaments immunologiques nouveaux ou des médicaments immunologiques fabriqués 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.

Toutefois, lorsqu'un autre État membre a préalablement examiné un lot du médicament et l'a déclaré conforme aux spécifications approuvées, l'État membre visé au premier alinéa n'exige pas du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament qu'il soumette des échantillons de ce lot. Dans ce cas, la déclaration de conformité délivrée par cet autre État membre est reconnue par l'État membre visé au premier alinéa.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en consultation avec le laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments, s'efforce dans la mesure du raisonnable de soumettre des échantillons à l'examen visé au premier alinéa au début de ses propres contrôles. Les États membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les 30 jours à compter de la réception tant des échantillons que de la documentation relative aux contrôles effectués par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 194. Cette période est portée à 60 jours au besoin pour achever l'examen.

2. Lorsque, dans l'intérêt de la santé publique, le droit national 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 de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains soumette à l'examen d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre des échantillons de chaque lot du médicament et, si nécessaire, du produit en vrac, avant la libération sur le marché, 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, auquel cas la déclaration de conformité délivrée par cet autre État membre est reconnue.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en consultation avec le laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments, s'efforce, dans la mesure du raisonnable, de soumettre des échantillons à l'examen visé au premier alinéa au début de ses propres contrôles. Les États membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les 30 jours à compter de la réception tant des échantillons que de la documentation relative aux contrôles effectués par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 194. Cette période est portée à 60 jours au besoin pour achever l'examen.

Article 197

Procédés utilisés pour la préparation de médicaments dérivés de substances d'origine humaine

1. Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que les procédés de fabrication et de purification utilisés pour la préparation de médicaments dérivés de substances d'origine humaine, dans la mesure où l'état de la technique le permet, soient dûment validés et permettent d'assurer de façon continue la conformité des lots et de garantir l'absence de contamination spécifique par des virus ou d'autres agents adventices.

2. Aux fins du paragraphe 1, le fabricant informe les autorités compétentes des États membres des méthodes qu'il utilise pour réduire ou éliminer les virus ou autres agents adventices pathogènes susceptibles d'être transmis par les médicaments dérivés de substances d'origine humaine. L'autorité compétente de l'État membre peut soumettre au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire désigné à cet effet des échantillons du médicament et, si nécessaire, du produit en vrac, soit lors de l'examen de la demande prévu à l'article 32, soit après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Chapitre XV

Restrictions imposées aux autorisations de mise sur le marché

Article 198

Suspension, révocation ou modification 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, révoquent ou modifient une autorisation de mise sur le marché lorsqu'il est considéré que le médicament concerné est nocif, que l'efficacité 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'efficacité 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, révoquer 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.

3. L'autorisation de mise sur le marché peut également être suspendue, révoquée ou modifiée lorsque les renseignements et les documents à l'appui de la demande prévus aux articles 7 et 10 à 15, ou aux annexes I à V, sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 92, ou lorsque des conditions éventuelles visées aux articles 47, 48 et 89 de la présente directive, ou aux articles 19, 20 et 21 du règlement (UE) 2026/...[+] n'ont pas été remplies ou lorsque les contrôles prévus à l'article 194 n'ont pas été effectués.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Le paragraphe 3 s'applique également lorsque la fabrication du médicament n’est pas effectuée conformément aux renseignements fournis en vertu de l'annexe I, ou lorsque les contrôles ne sont pas effectués conformément aux méthodes de contrôle prévues à l'annexe II.

5. Les autorités compétentes des États membres ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission peuvent suspendre ou révoquer l'autorisation de mise sur le marché pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble des préparations lorsqu'une des exigences prévues à l'article 147 n'est plus respectée.

Article 199

Interdiction de délivrance d'un médicament ou retrait d’un médicament du marché

1. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 198, 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 que:

   a) le médicament est nocif;

   b) l’efficacité thérapeutique du médicament fait défaut;

   c) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable;

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

e) les contrôles requis en vertu de l'article 194 n'ont pas été effectués;

f) une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication du médicament n'a pas été respectée; ou

g) un risque grave pour l'environnement ou pour la santé publique induit par la dissémination du médicament dans 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.

2. Les autorités compétentes des États membres ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission peuvent limiter l'interdiction de délivrance du médicament et le retrait du marché du médicament aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.

3. Les autorités compétentes des États membres ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission peuvent, 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 200

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 et 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, le cas échéant avec l'assistance de professionnels de santé, auprès des patients qui ont reçu ces médicaments.

3. Si le médicament en question est soupçonné de présenter un risque grave pour la santé publique, l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ce produit a été identifié 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 communications publiques urgentes sont diffusées dans un délai de 24 heures, de manière à procéder au rappel de ces médicaments auprès des patients. Ces communications contiennent des informations suffisantes sur le défaut de qualité ou la falsification suspectés et sur les risques encourus.

Article 201

Suspension ou révocation d'une autorisation de fabrication ou d'importations e n provenance de pays tiers

L'autorité compétente de l'État membre peut, outre les mesures prévues à l'article 199, soit suspendre la fabrication de médicaments ou l'importation de médicaments en provenance de pays tiers, soit suspendre ou révoquer l'autorisation de fabrication pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble des préparations en cas de non-respect des articles 148, 151, 157 et 194.

Article 202

Refus, suspension ou révocation dans les limites de la présente directive

1. Une autorisation de mise sur le marché d'un médicament ne peut être refusée, suspendue ou révoquée que pour les motifs énumérés 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 motifs énumérés à l'article 198, paragraphe 5, et aux articles 199 et 201.

Chapitre XVI
Dispositions générales

Article 203

Autorités compétentes des États membres

1. Les États membres désignent les autorités compétentes chargées d'accomplir des tâches au titre 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 nécessaires pour mener à bien les activités requises au titre de la présente directive et du règlement (UE) 2026/...[+].

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 (UE) 2026/...[+] afin d'assurer leur bonne mise en œuvre et de veiller à ce qu'ils soient dûment appliqués. Les autorités compétentes des États membres se communiquent mutuellement toutes les informations utiles dans un délai raisonnable.

4. Les autorités compétentes des États membres peuvent traiter des données de santé à caractère personnel provenant d'essais cliniques et d'autres sources, y compris des données réelles, pour soutenir leurs tâches en matière 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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Le traitement des données à caractère personnel au titre de la présente directive est soumis aux règlements (UE) 2016/679 et (UE) 2018/1725.

Article 204

Coopération avec d'autres autorités

1. Les États membres, lors de la mise en œuvre 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) 2024/1938 lorsque des questions se posent en ce qui concerne le statut réglementaire d'un médicament, en rapport avec son lien avec des substances d'origine humaine visées dans ledit règlement.

2. Les États membres, lors de la mise en œuvre de la présente directive, prennent les mesures nécessaires en vue d'assurer la coopération entre les autorités compétentes responsables pour les médicaments et les autorités douanières.

3. Afin d'améliorer la sécurité réglementaire et la coopération transsectorielle, les États membres et l'Agence peuvent demander à la Commission d'organiser, si nécessaire, des réunions conjointes entre l'Agence et les organismes consultatifs et réglementaires compétents établis en vertu d'autres actes juridiques de l'Union afin d'évaluer, aux fins de la présente directive, les tendances et les questions émergentes relatives au statut réglementaire des produits ou substances 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. La Commission peut également organiser de telles réunions conjointes de sa propre initiative.

Article 205

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 146 et 166, les certificats visés à l'article 191, paragraphe 13, ou les autorisations de mise sur le marché.

2. Sur demande motivée, les États membres envoient le rapport visé à l'article 191, paragraphe 9, aux autorités compétentes d'un autre État membre ou à l'Agence par voie électronique.

3. Les conclusions rendues conformément à l'article 191, paragraphe 13 ou 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 rendues à la suite d'une inspection effectuée au titre de l'article 191, 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 d'avis, elle peut, après consultation des États membres concernés, demander à l'inspecteur qui a procédé à la première inspection d'effectuer une nouvelle inspection. Cet inspecteur peut être accompagné par deux autres inspecteurs d'États membres qui ne sont pas parties au différend.

Article 206

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'octroi, de refus ou de révocation d'une autorisation de mise sur le marché, de retrait d'une décision de refus ou de révocation d'une autorisation de mise sur le marché, d'interdiction de délivrance ou de retrait d'un médicament du marché, ainsi que leurs motifs, soient portées à la connaissance de l'Agence dans les meilleurs délais.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché notifie, dans les meilleurs délais, à l'autorité compétente de l'État membre toute action qu'il engage pour suspendre la mise sur le marché d'un médicament, retirer un médicament du marché, demander le retrait d'une autorisation de mise sur le marché ou ne pas demander le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché, en indiquant les raisons de cette action.

   Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché déclare si l'action visée au premier alinéa du présent paragraphe est fondée sur l'un des motifs énoncés à l'article 198 ou à l'article 199, paragraphe 1, et précise les motifs de cette action.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché procède également à la notification visée au paragraphe 2 du présent article dans les cas où l'action est engagée dans un pays tiers et est fondée sur l'un des motifs énoncés à l'article 198 ou à l'article 199, paragraphe 1.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché adresse, en outre, une notification à l'Agence lorsque l'action visée au paragraphe 2 ou 3 est fondée sur l'un des motifs énoncés à l'article 198 ou à l'article 199, paragraphe 1.

5. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché procède aux notifications visées au présent article par voie électronique, selon les formats mis à disposition par l'Agence. L'Agence consulte les États membres lors de l'élaboration de ces formats.

6. L'Agence transmet, dans les meilleurs délais, les notifications reçues conformément au paragraphe 4 à tous les États membres.

7. Les États membres s'assurent qu'une information appropriée relative aux actions engagées conformément aux paragraphes 1 et 2 susceptibles d'affecter la protection de la santé publique dans des pays tiers soit communiquée, dans les meilleurs délais, à l'Organisation mondiale de la santé et qu'une copie de cette information soit envoyée à l'agence.

8. Chaque année, l'Agence publie une liste des médicaments pour lesquels les autorisations de mise sur le marché ont été refusées, révoquées ou suspendues dans l'Union, ou qui ont été retirés du marché, ou dont la délivrance a été interdite, en mentionnant les raisons d'une telle action.

Article 207

Notification des décisions

1. Toute décision prise par l'autorité compétente d'un État membre et visée dans la présente directive doit être motivée de façon précise.

2. Toute décision de cet ordre est notifiée à la partie intéressée avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours doit être introduit.

3. Les décisions d'octroyer ou de révoquer une autorisation de mise sur le marché sont mises à la disposition du public.

Article 208

Autorisation d'un médicament pour des raisons de santé publique

1. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché ou de demande d'autorisation de mise sur le marché en cours pour un médicament autorisé dans un autre État membre conformément au chapitre III, un État membre peut, lorsque cela est justifié par des raisons de santé publique, par exemple la nécessité d'assurer l'accès au médicament, sa disponibilité ou la sécurité de l'approvisionnement en ce qui concerne ce médicament, autoriser la mise sur le marché de ce médicament.

2. Lorsqu'un État membre recourt à la possibilité énoncée au paragraphe 1, 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 209. Les États membres peuvent décider de prévoir des exemptions aux exigences prévues à l'article 77, paragraphes 1 et 2, pour les médicaments autorisés au titre du paragraphe 1.

3. Avant d'octroyer une autorisation de mise sur le marché au titre du paragraphe 1, 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'octroyer une autorisation de mise sur le marché au titre du présent article pour le médicament en question;

b) peut demander à l'autorité compétente de l'État membre visé au point a) de fournir des copies du rapport d'évaluation visé à l'article 46, paragraphe 3, et de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur 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 au titre 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 visé au premier alinéa en conséquence et met ce registre à disposition sur son site internet.

Article 209

Sanctions

1. Les États membres déterminent le régime des sanctions applicables aux violations des dispositions nationales adoptées conformément à la présente directive et prennent toutes les mesures nécessaires pour assurer la mise en œuvre de ces sanctions. Ces sanctions doivent être effectives, 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.

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.

3. Le cas échéant, les sanctions tiennent compte du risque pour la santé publique que présente la falsification de médicaments.

Article 210

Collecte et gestion des médicaments inutilisés ou périmés

Les États membres veillent à ce qu'un système de collecte approprié et accessible soit en place pour les médicaments inutilisés ou périmés et à ce que les médicaments collectés soient gérés correctement conformément au droit environnemental national et de l'Union applicable, en tenant compte des meilleures techniques disponibles.

Article 211

Remise en circulation dans le public de médicaments inutilisés

1. Un médicament collecté conformément à l'article 210 ne peut être remis en circulation auprès des patients.

2. Par dérogation au paragraphe 1, les États membres peuvent autoriser que des médicaments inutilisés spécifiques qui sont soumis à prescription médicale et qui ont déjà été délivrés à des patients soient collectés et remis en circulation par une pharmacie auprès de patients servis par cette pharmacie si toutes les conditions qui suivent sont réunies:

   a) le médicament est collecté et remis en circulation par la même pharmacie qui l'a délivré initialement;

   b) la pharmacie est, à sa propre demande, autorisée par l'autorité compétente de l'État membre à remettre des médicaments en circulation;

c) la collecte du médicament inutilisé ne porte pas préjudice au patient auquel il a été initialement délivré;

d) le médicament collecté n'a pas déjà fait l'objet d'une remise en circulation;

e) le médicament a été initialement délivré en tenant compte de l'éventualité d'une remise en circulation et les garanties nécessaires ont été appliquées par la pharmacie de délivrance pour garantir que ce médicament ne soit pas altéré et que ses conditions de stockage et de transport soient respectées;

f) le médicament remis en circulation est destiné à être utilisé à titre individuel par un patient identifié par son nom;

g) après avoir été informé par la pharmacie du fait qu'il est fait usage d'un médicament remis en circulation et des règles relatives à la remise en circulation au titre des législations nationales applicables conformément au présent article, le patient visé au point f) a explicitement donné son consentement écrit pour que le médicament remis en circulation lui soit délivré.

3. Avant qu'une pharmacie ne remette des médicaments en circulation auprès de patients conformément au paragraphe 2, les États membres veillent à ce que la pharmacie:

a) vérifie que le médicament concerné n'est pas un médicament falsifié;

b) vérifie que la date de péremption du médicament n'est pas dépassée et que le médicament a été stocké et transporté dans des conditions appropriées;

c) consigne le nom et le numéro de lot du médicament, le nom du patient auprès duquel le médicament a été collecté ainsi que le nom du patient receveur à des fins de rappel, d'enquête et de surveillance.

4. Les États membres peuvent fixer des conditions restrictives supplémentaires auxquelles les médicaments peuvent être remis en circulation auprès de patients sur leur territoire.

5. Les États membres veillent à ce que la collecte et la remise en circulation de médicaments ne servent pas à obtenir des gains économiques et que les médicaments redistribués n'entrent pas à nouveau dans la chaîne d'approvisionnement.

6. Les États membres établissent des règles relatives à la responsabilité dans l'éventualité d'un dommage causé par l'utilisation de médicaments qui ont été remis en circulation, lorsque ce dommage résulte d'un manquement à l'obligation de garantir des conditions de stockage ou de transport appropriées entre la délivrance initiale et le retour des médicaments en pharmacie, ou d'un manquement à l'obligation de veiller à ce que le produit remis en circulation n'ait pas été falsifié.

7. Les informations sur les dispositifs de sécurité contenues dans le système de répertoires visé à l'article 70, paragraphe 2, point e), ne sont pas modifiées lors de la collecte ou de la remise en circulation d'un médicament.

8. Le présent article ne s'applique pas aux médicaments offerts à la vente à distance.

9. Les États membres notifient à la Commission les règles nationales qu'ils mettent en œuvre dans le cadre du champ d'application du présent article. Ils notifient en particulier:

a) les types de médicaments dont la remise en circulation est autorisée conformément au présent article;

b) les catégories de pharmacies habilitées à remettre des médicaments en circulation;

c) les mesures de sécurité supplémentaires et les conditions restrictives supplémentaires introduites conformément au paragraphe 2, point e), et au paragraphe 4.

Article 212

Déclaration d'intérêts

1. Dans un souci d'indépendance et de transparence, les États membres veillent à ce que les agents de leur autorité compétente chargée d'octroyer les autorisations, les rapporteurs et les experts concernés par l'autorisation et le contrôle des médicaments n'aient dans l'industrie pharmaceutique aucun intérêt financier ou autre, direct ou indirect, qui pourrait nuire à leur impartialité et à leur indépendance.

Les agents de l'autorité compétente chargée d'octroyer les autorisations, les rapporteurs et les experts concernés par l'autorisation et le contrôle des médicaments font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers et mettent à jour cette déclaration chaque fois que cela est nécessaire.

2. En outre, les États membres veillent à ce que leur autorité compétente mette à la disposition du public leur règlement intérieur et celui de leurs comités d'autorisation des médicaments, l'ordre du jour de leurs réunions, les comptes rendus de leurs réunions, assortis des décisions prises, y compris les opinions minoritaires.

Chapitre XVII
Dispositions particulières applicables au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord

Article 213

Dispositions applicables au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord

1. Par dérogation à l'article 58, paragraphe 7, 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 d'autorisations de mise sur le marché 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.

2. Par dérogation à l'article 32, paragraphes 7 et 8, à l'article 36, paragraphe 1, et à l'article 38, paragraphe 1, si une demande d'autorisation de mise sur le marché est introduite 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 introduite 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 ne doit pas être introduite 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.

3. L'article 54, paragraphe 1, point e), ne s'applique pas au Royaume-Uni ni sur son territoire en ce qui concerne l'Irlande du Nord.

4. Le titulaire d'une 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 au 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 introduire une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ce médicament auprès des autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord conformément au paragraphe 2.

5. En ce qui concerne les essais de contrôle de la qualité visés à l'article 9 effectués dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord concernant des médicaments inscrits sur la liste visée au paragraphe 10 du présent article, 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 libéré 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 157;

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) si la libération 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, que le titulaire de l'autorisation de fabrication déclare ne pas disposer d'une personne qualifiée qui résidait et exerçait ses activités dans l'Union le 20 avril 2022.

6. Par dérogation à l'article 146, 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 166, 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 fait l'objet d'essais de contrôle de la qualité soit dans l'Union, comme prévu à l'article 157, paragraphe 3, soit dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, conformément à l'article 9, point b);

b) les médicaments ont fait l'objet d'une procédure de libération des lots effectuée par une personne qualifiée dans l'Union conformément à l'article 157, paragraphe 1, ou, pour les médicaments autorisés par le 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 157, 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 en Irlande du Nord;

7. Pour 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 157, 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 157, 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 155 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 résidait et exerçait ses activités dans l'Union le 20 avril 2022.

9. Par dérogation à l'article 102, 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 102, 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 résidait et exerçait 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 internet 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 214

Fonctions réglementaires exercées au Royaume-Uni

1. La Commission surveille de façon continue les évolutions au Royaume-Uni qui pourraient affecter le niveau de protection en ce qui concerne les fonctions réglementaires visées à l'article 102, paragraphe 4, à l'article 155, paragraphe 3, et à l'article 213, paragraphes 6 et 7, qui sont exercées dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, en tenant notamment compte des éléments suivants:

   a) des règles régissant l'octroi d'autorisations de mise sur le marché, des obligations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de l'octroi d'autorisations de fabrication, des obligations du titulaire de l'autorisation de fabrication, des personnes qualifiées et de leurs obligations, des essais de contrôle de la qualité, de la libération des lots et de la pharmacovigilance, telles qu'établies dans le droit 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 distributeurs en gros situés 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 par le biais 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 des 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 notification écrite effectuée en vertu du paragraphe 2, premier alinéa, dans le délai visé au paragraphe 2, deuxième alinéa, la Commission est habilitée à adopter un acte délégué modifiant ou complétant les dispositions parmi celles visées au paragraphe 1 dont l'application est suspendue.

4. Lorsqu'un acte délégué a été adopté en vertu du paragraphe 3, les dispositions visées à la phrase introductive du paragraphe 1, telles qu'elles sont 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 à nouveau le premier jour du mois suivant l'entrée en vigueur de l'acte délégué adopté en vertu du présent paragraphe.

Article 215

Dérogations applicables aux médicaments mis sur le marché en Irlande du Nord

Les dérogations prévues à l'article 213, paragraphes 2, 6, 7 et 8, n'affectent pas les 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 le marché de l'Irlande du Nord définies dans la présente directive.

Chapitre XVIII
Dispositions finales

Article 216

Modifications des annexes

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 218 pour modifier les annexes I à VI afin de les adapter aux progrès scientifiques et techniques et pour modifier l'article 23 en ce qui concerne les exigences en matière d'ERE énoncées aux paragraphes 2, 3, 4 et 6 dudit article.

Article 217

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 permanent des médicaments à usage humain 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 du comité permanent des médicaments à usage humain est rendu public.

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 45.

Article 218

Exercice de la délégation

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 5, paragraphe 2, à l'article 25, paragraphe 5, à l'article 26, paragraphe 9, à l'article 27, paragraphes 3 et 4, à l'article 31, paragraphes 2 et 3, à l'article 68, paragraphe 2, à l'article 70, paragraphe 2, à l'article 90, à l'article 94, paragraphe 4, à l'article 130, paragraphe 3, à l'article 154, paragraphe 3, à l'article 157, paragraphe 4, à l'article 163, à l'article 164, à l'article 193, paragraphe 1, et à l'article 216 est conféré à la Commission pour une période de cinq ans à compter du … [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 214, paragraphes 3 et 5, est conféré à la Commission pour une durée indéterminée à compter du … [date d'entrée en vigueur de la présente directive].

3. La délégation de pouvoir visée à l'article 5, paragraphe 2, à l'article 25, paragraphe 5, à l'article 26, paragraphe 9, à l'article 27, paragraphes 3 et 4, à l'article 31, paragraphes 2 et 3, à l'article 68, paragraphe 2, à l'article 70, paragraphe 2, à l'article 90 à l'article 94, paragraphe 4, à l'article 130, paragraphe 3, à l'article 154, paragraphe 3, à l'article 157, paragraphe 4, à l'article 163, à l'article 164, à l'article 193, paragraphe 1, à l'article 214, paragraphes 3 et 5, et à l'article 216 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 du 13 avril 2016 "Mieux légiférer".

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

6. Un acte délégué adopté en vertu de l'article 5, paragraphe 2, de l'article 25, paragraphe 5, de l'article 26, paragraphe 9, de l'article 27, paragraphes 3 et 4, de l'article 31, paragraphes 2 et 3, de l'article 68, paragraphe 2, de l'article 70, paragraphe 2, de l'article 90, de l'article 94, paragraphe 4, de l'article 130, paragraphe 3, de l'article 154, paragraphe 3, de l'article 157, paragraphe 4, de l'article 163, de l'article 164, de l'article 193, paragraphe 1, de l'article 214, paragraphes 3 et 5, ou de l'article 216 n'entre en vigueur que si le Parlement européen ou le Conseil n'a 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 219

Rapport

1. Au plus tard le … [douze 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 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. Le rapport comprend en particulier une évaluation:

   a) du cadre révisé pour les périodes de protection réglementaire;

   b) des dispositions visant à faciliter l'accès aux médicaments prévues à l'article 59;

   c) de l'adéquation du cadre relatif aux médicaments homéopathiques;

   d) de l'application des cadres adaptés en vertu de l'article 31.

   Le rapport se fonde, entre autres, sur les informations fournies par les États membres.

   Lorsqu'un État membre a appliqué l'article 59, les informations fournies à la Commission comprennent une évaluation visant à déterminer si les règles prévues audit article garantissent la disponibilité en temps utile et l'approvisionnement continu en quantités suffisantes en ce qui concerne le médicament en question dans cet État membre.

2. Au plus tard le... [douze 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 sur l'application du chapitre VI. Ce rapport est fondé, entre autres, sur les informations fournies par les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Il comprend une évaluation visant à déterminer si le niveau de numérisation prévu audit chapitre reste approprié. La Commission présente, s'il y a lieu, des propositions législatives fondées sur cette évaluation afin de modifier la présente directive, ou formule d'autres propositions, y compris en ce qui concerne l'obligation de fournir la fiche de sensibilisation uniquement sous forme électronique.

3. Au plus tard le... [sept 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 sur l'application de l'article 23 et l'incidence de l'ERE pour les médicaments sur la protection de la santé humaine et de l'environnement. Le rapport est fondé, entre autres, sur les informations fournies par l'Agence, les autorités compétentes des États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Il comprend une évaluation visant à déterminer si les règles prévues à l'article 23 contribuent de manière appropriée à l'atténuation des risques pour l'environnement et la santé publique. Lorsqu'elle procède à l'évaluation, la Commission tient compte des obligations existantes dans le domaine de la protection de l'environnement qui incombent aux opérateurs économiques et qui sont déjà énoncées dans le droit de l'Union. La Commission présente, s'il y a lieu, des propositions législatives fondées sur cette évaluation afin de modifier la présente directive, ou formule d'autres propositions, y compris en ce qui concerne l'élargissement du champ d'application de l'ERE à la phase de fabrication de tous les médicaments.

Article 220

Abrogations

1. La directive 2001/83/CE est abrogée avec effet au … [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

2. La directive 2009/35/CE est abrogée avec effet au … [24 mois à compter de 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 221

Dispositions transitoires

1. Les procédures concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour des médicaments introduites conformément à l'article 19 de la directive 2001/83/CE avant le … [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive] et qui sont en cours au … [le jour précédant 24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive] sont menées à leur terme conformément à la directive 2001/83/CE.

2. Les procédures engagées sur la base des articles 29, 30, 31 et 107 *decies* de la directive 2001/83/CE avant le … [18 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive] et qui sont en cours au … [le jour précédant 24 mois à compter de 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 au … [le jour précédant 24 mois à compter de 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 … [24 mois à compter de 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 … [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

4. Par dérogation au chapitre VI de la présente directive, les médicaments mis sur le marché conformément à la directive 2001/83/CE avant le … [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive] peuvent continuer à être mis à disposition sur le marché jusqu'au … [sept ans à compter de 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 au …. [le jour précédant 24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

5. Par dérogation à l'article 84 de la présente directive, les médicaments de référence pour lesquels la demande d'autorisation de mise sur le marché a été introduite avant le … [24 mois à compter de 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 … [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

6. Par dérogation au paragraphe 3 du présent article, les obligations de déclaration visées à l'article 60 de la présente directive ne s'appliquent pas en ce qui concerne les médicaments autorisés conformément à la directive 2001/83/CE avant le … [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

7. Pour les médicaments autorisés avant le … [vingt-quatre mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive] et dont la validité de l'autorisation de mise sur le marché expire après cette date, le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché suit les procédures visées à l'article 49.

8. Les médicaments mis sur le marché avant le … [vingt-quatre mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive] qui ne respectent pas les exigences de la présente directive peuvent être commercialisés jusqu'à ce que les stocks de ces médicaments soient épuisés.

9. L’obligation de mettre la notice à disposition en version électronique en vertu de l'article 66, paragraphe 1, s'applique comme suit:

a) en ce qui concerne les médicaments pour lesquels la demande d'autorisation de mise sur le marché a été introduite après le … [vingt-quatre mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], elle s'applique immédiatement, pour autant que les actes d'exécution visés à l'article 66, paragraphe 6, soient adoptés;

b) en ce qui concerne les médicaments autorisés avant le … [date d'entrée en vigueur de la présente directive] et les médicaments pour lesquels la demande d'autorisation de mise sur le marché a été introduite avant le … [vingt-quatre mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], elle s'applique au … [cinq ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], à moins que le titulaire d’une autorisation de mise sur le marché ne choisisse de se conformer à cette obligation plus tôt et pour autant que les actes d'exécution visés à l'article 66, paragraphe 6, soient adoptés.

10. Les médicaments autorisés avant le … [date d'entrée en vigueur de la présente directive] qui ne respectent pas l’obligation de mettre la notice à disposition en version électronique, en vertu de l'article 66, paragraphe 1, peuvent continuer à être mis sur le marché, distribués, délivrés, vendus et utilisés jusqu'à ce que les stocks de ces médicaments soient épuisés.

11. Les autorités compétentes de Malte peuvent maintenir en vigueur les autorisations de mise sur le marché qui ont été octroyées, prorogées ou maintenues conformément à l'article 126 *quater* de la directive 2001/83/CE et qui sont valables au moment de l'entrée en vigueur de la présente directive, jusqu'au … [cinq ans et six mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

Article 222

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 le … [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive]. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions. Les États membres appliquent ces dispositions à partir du... [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive].

2. Toutefois, les États membres peuvent appliquer l'article 59 de la présente directive à compter du … [12 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive] en ce qui concerne les médicaments autorisés après la date d'entrée en vigueur de la présente directive. En ce qui concerne les médicaments pour lesquels une autorisation de mise sur le marché a été octroyée conformément au règlement (CE) n° 726/2004 ou à la directive 2001/83/CE entre le … [la date d'entrée en vigueur de la présente directive] et le … [24 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive], l'article 10, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la directive 2001/83/CE ne s'applique pas dans l'État membre qui a présenté une demande conformément à l'article 59 de la présente directive, si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas mis le médicament à disposition et ne l'a pas fourni de manière continue dans cet État membre conformément à l'article 59 de la présente directive.

3. 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.

4. 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 223

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 224

Destinataires

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à …, le

Par le Parlement européen	*Par le Conseil*
La présidente	*Le président/La présidente*

ANNEXE I

Informations à inclure dans la demande d'autorisation
de mise sur le marché

1) Nom ou raison sociale et adresse permanente 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, lorsque la DCI du médicament existe, ou la mention de la dénomination chimique.

4) Une évaluation des risques pour l'environnement (ERE) conformément aux exigences prévues aux articles 23 et 24.

5) Pour les médicaments consistant en organismes génétiquement modifiés ou en contenant, une ERE identifiant et caractérisant les dangers possibles pour la santé humaine, les animaux et l'environnement. L'ERE est réalisée conformément aux éléments décrits à l'article 8 du règlement (UE) 2026/...[+] 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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

[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 (JO L 106 du 17.4.2001, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj).

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 conservation.

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 de bonnes pratiques de fabrication visés à l’article 163 en effectuant des audits, conformément à l'article 151. Cette confirmation écrite mentionne la date de l'audit et inclut une déclaration attestant que les résultats de l’audit permettent d'affirmer que la fabrication respecte les principes de 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).

14) Un résumé du système de pharmacovigilance du demandeur comprenant les éléments suivants:

a) une preuve établissant que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable de la 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 IX,

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 répondent aux exigences éthiques du règlement (UE) nº 536/2014.

17) Un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 65, 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 69 ainsi qu’une notice conformément à l'article 67.

18) Un document duquel il ressort que le fabricant est autorisé dans son propre pays à produire des médicaments.

19) des copies des documents suivants:

a) toute autorisation de mise sur le marché du médicament, qu'elle ait été obtenue dans un autre État membre ou dans un pays tiers, un résumé des données 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 dans lesquels une demande d'autorisation de mise sur le marché introduite conformément à la présente directive est à l'examen,

b) le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur conformément à l'article 65 ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 46, ainsi que la notice proposée conformément à l'article 67 ou approuvée par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 79,

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 décision de l'Agence octroyant la désignation d'un médicament comme médicament orphelin visée à l'article 66 du règlement (UE) 2026/...[+], accompagnée des conclusions scientifiques concernées de l'Agence justifiant sa décision.

21) Lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché concerne un antimicrobien, elle contient également:

a) un plan de gestion des antimicrobiens contenant en particulier:

i) des informations relatives aux mesures d'atténuation des risques permettant de limiter le développement de la résistance aux antimicrobiens liée à l'utilisation, à la prescription et à l'administration du médicament en cause;

ii) des informations relatives à la manière dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché entend surveiller la résistance à l'antimicrobien et en informer l'autorité compétente de l'État membre ou l'Agence, selon le cas;

iii) des informations sur les mesures visant à contrôler l'efficacité de la gestion;

b) une description des exigences particulières en matière d'information décrites à l'article 72;

c) des précisions sur la taille de la boîte correspondant à la posologie habituelle et à la durée du traitement.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

22) La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un générateur de radionucléides satisfait aux exigences énoncées aux articles 7 et 10 et 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) la composition qualitative et quantitative de l'éluat ou du sublimé.

23) Les certificats de bonnes pratiques de fabrication.

ANNEXE II

Normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques
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. Médicament fini

3.2.2.1. Description et composition du médicament fini

3.2.2.2. Développement pharmaceutique

3.2.2.3. Procédé de fabrication du médicament fini

3.2.2.4. Contrôle des excipients

3.2.2.5. Contrôle du médicament fini

3.2.2.6. Normes ou substances de référence

3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du médicament fini

3.2.2.8. Stabilité du médicament 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. Toxicité

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 à dose fixe

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

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

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. Toxicité

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. Toxicité

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 de l'article 8 et de l'article 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) (ci-après dénommé « présentation du DTC communautaire »).

2) Les renseignements et documents sont présentés en cinq modules: le module 1 fournit les données administratives spécifiques de l'Union; 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] (Union européenne, États Unis d'Amérique, Japon). Ces cinq modules sont présentés en respectant strictement le format, le contenu et le système de numérotation définis en détail dans le volume 2 B de l'avis aux demandeurs visé au point 1).

[1] Conférence internationale d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain.

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, abrégée, bibliographique ou fondée sur le consentement. 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/ le comité des médicaments à usage humain et publiées par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments/ l'Agence et des autres lignes directrices pharmaceutiques de l'Union 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 (UE) 2017/1572 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 l'Union doivent se conformer aux exigences du règlement (UE) n° 536/2014. Pour être pris en compte au cours de l'évaluation d'une demande, les essais cliniques réalisés en dehors de l'Union qui concernent des médicaments destinés à être utilisés dans l'Union sont conçus, mis en œuvre et donnent lieu à un rapport conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux principes éthiques applicables, sur la base de principes équivalents aux dispositions du règlement (UE) n° 536/2014. 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 les directives 2004/9/CE[2] et 2004/10/CE[3] du Parlement européen et du Conseil.

10) Les États membres veillent aussi à ce que tous les essais sur les animaux soient réalisés conformément à la directive 2010/63/UE.

---

[2] Directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (JO L 50 du 20.2.2004, p. 28, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2004/9/oj).

[3] Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 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 (JO L 50 du 20.2.2004, p. 44, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2004/10/oj).

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 la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, toute modification des données du dossier est soumise aux autorités compétentes, conformément aux exigences du règlement (CE) nº 1234/2008[4] 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 à dose fixe, 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.

[4] Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (JO L 334 du 12.12.2008, p. 7, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj).

– 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 substances actives, ainsi que par la forme pharmaceutique, la voie d'administration, le dosage et la présentation, y compris l'emballage.

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 146, ainsi qu'une liste des pays où une autorisation a été octroyée, des copies de tous les résumés des caractéristiques du produit conformément à l'article 65, tels qu'approuvés par les États membres et une liste des pays où une demande d'autorisation a été introduite 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 65.

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 aux articles 66 à 82 concernant l'étiquetage des médicaments à usage humain et la notice, et aux annexes IV et VI.

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 à l'article 65 et à l'article 46, paragraphes 1 à 5, approuvés par des États membres, le cas échéant, et une liste des pays où une demande a été introduite.

1.4. **Informations concernant les experts**

Conformément à l'article 8, 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. Le risque pour l'environnement lié à la dissémination de médicaments consistant en organismes génétiquement modifiés (OGM) ou en contenant au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE est traité.

L'information concernant le risque 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 ladite directive.

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 l'identifiant unique de l'OGM, plus toute information supplémentaire sur l'OGM ou le produit pertinente pour évaluer les risques pour l'environnement;

– un rapport d'évaluation des risques pour l'environnement (ERE) 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 ladite directive;

– 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 8 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 ces 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.

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 problèmes liés à l'efficacité ou à la sécurité rencontrés dans le développement et les problèmes restés sans solution sont expliqués.

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 postautorisation et engagement en matière de stabilité

– Données sur la stabilité

– *Médicament fini*

Description et composition du produit fini

Développement pharmaceutique

– Composants du médicament

  – 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 médicament 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 postautorisation 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 supplémentaires de l'Union*

- 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 médicament 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 médicament fini.

2) Il est demandé deux ensembles d'informations traitant, respectivement, de la ou des substances actives et du médicament 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 fini.

4) Toutes les procédures et méthodes utilisées pour la fabrication et le contrôle de la substance active et du médicament 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 de la Pharmacopée européenne.

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 de la Pharmacopée européenne.

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 délivré par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé du Conseil de l'Europe, est présenté dans la section pertinente du module. Ces certificats de conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne sont réputés remplacer les données pertinentes des sections correspondantes 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 de la qualité du médicament et soins de santé du Conseil de l'Europe.

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 correspondante de la Pharmacopée européenne délivré par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé du Conseil de l'Europe, 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, conformément à l'article 1er, paragraphe 8, deuxième alinéa, ou à l'article 1er, paragraphe 9, deuxième alinéa, du règlement (UE) 2017/745, 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.

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, et 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 » en ce qui concerne les médicaments biologiques, 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).

Sont considérés comme médicaments biologiques: les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains; les médicaments entrant dans le champ d'application de l'annexe I du règlement (UE) 2026/…[+]; les médicaments de thérapie innovante définis à l'article 5, paragraphe 1, point 8), de la présente directive.

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 ou quels stades 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.

[+] JO: veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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 stockage 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 obtenir les données et la validation de ces procédures, sont à exposer suivant un format approprié.

c) Le protocole de stabilité postautorisation et l'engagement de stabilité sont à fournir.

3.2.2 *Médicament fini*

3.2.2.1 Description et composition du médicament fini

Une description du médicament 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 médicament 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 patient, (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, nonobstant l'application des autres dispositions prévues au point 3) de l'annexe I:

– 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 fixée dans les actes d'exécution adoptés en vertu de l'article 30, paragraphe 3, de la présente directive et/ou dans le règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil[5].

[5] Règlement (CE) n° 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj).

Pour donner la "composition quantitative" de toutes les substances actives du médicament fini, 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.

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 pharmaceutique

La présente section est consacrée 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 la présente section 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 sections pertinentes 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 ou les procédés de fabrication utilisés pour produire des lots cliniques essentiels et le procédé utilisé pour la fabrication du médicament fini proposé sont à indiquer.

g) Le caractère approprié du conditionnement et du système de fermeture utilisé pour le stockage, 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 médicament fini

a) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu du point 6) de l'annexe I 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 de la présente directive et/ou du règlement (CE) n° 1333/2008. En outre, les colorants répondent aux critères de pureté établis dans le règlement (UE) n° 231/2012 de la Commission[6].

[6] Règlement (UE) n° 231/2012 de la Commission du 9 mars 2012 établissant les spécifications des additifs alimentaires énumérés aux annexes II et III du règlement (CE) n ° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil (JO L 83 du 22.3.2012, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj).

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 correspondante 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 la section consacrée 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 médicament fini

Pour le contrôle du médicament 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 médicament 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 médicament 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 postautorisation et l'engagement de stabilité sont à fournir.

4. MODULE 4: RAPPORTS NON CLINIQUES

4.1. 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 du stockage, 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. Toxicité

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 anatomo-pathologiques 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 de l’introduction 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 de l'article 10, paragraphe 1, et du point 12) de l'annexe I 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 l’octroi de l'autorisation la plus récente de mise sur le marché dans l’Union et, lorsqu'il n'y a pas de demandes déposées ou en projet de mise sur le marché dans l’Union,

– 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 l’Union, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prend toutes dispositions supplémentaires pour archiver la documentation conformément au règlement (UE) n° 536/2024 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 visés au point d) 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 doit, dans ses conclusions, 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), de la directive 2001/83/CE dans sa version originale.

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 de tels caractères spécifiques 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 14 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 l'Union.

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 introduite 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), de la directive 2001/83/CE dans sa version originale (produits essentiellement similaires), contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe pour autant que le demandeur a 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), de la directive 2001/83/CE dans sa version originale (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, point 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 a lieu de fournir les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques appropriés et/ou des essais cliniques.

4. MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Les dispositions de l'article 10, paragraphe 1, point a), iii), de la directive 2001/83/CE dans sa version originale 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 à l'article 5, paragraphe 1, point 14), qui se réfère au médicament d'origine ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union, 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 A DOSE FIXE

Les demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point b) de la directive 2001/83/CE dans sa version originale concernent de nouveaux médicaments composés d'au moins deux substances actives qui n'ont pas été autorisées auparavant comme association médicamenteuse à dose 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 48, paragraphes 1 et 2, 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 octroyée 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) Principes

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 le règlement (UE) 2017/745.

– 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'une 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) Contenu

Conformément au règlement (UE) 2024/1938, 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.

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 stockage 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 du règlement (UE) n° 536/2014.

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 de l'Union, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Le certificat délivré s'applique dans toute l'Union.

– 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° 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments relevant du champ d'application du règlement (UE) 2026/…[+]. 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 délivrera ou a délivré 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 ou les médicaments concernés.

[+] JO : veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

– 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.

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 présentés 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 corrrespondantes 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 la 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 l'Union.

– 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 l'Union.

– Les changements dans le contenu d'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour un vaccin autorisé dans l'Union font l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence conformément à la procédure prévue dans le règlement (CE) n°1234/2008. En cas d'évaluation positive, l'Agence délivre un certificat de conformité à la législation de l'Union pour le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Le certificat délivré s'applique dans toute l'Union.

– Par dérogation aux dispositions des premier, second 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 octroyée conformément à une procédure de l'Union et, à condition que le vaccin autorisé comporte des antigènes vaccinants qui n'ont pas été évalués par le biais d'une procédure de l'Union, 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 délivré l'autorisation de mise sur le marché.

– Dans un deuxième temps par rapport aux dispositions des premier, deuxième, troisième et quatrième tirets, l'autorité compétente qui délivrera ou a délivré 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 ou les médicaments concernés.

2. RADIOPHARMACEUTIQUES ET PRÉCURSEURS

2.1. Radiopharmaceutiques

Aux fins du présent chapitre, les demandes fondées sur l'article 17, paragraphe 1, et sur le point 22) de l'annexe I fournissent 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 de départ 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 2004/9/CE et 2004/10/CE 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 5, paragraphe 1, point 67).

Module 3

Les dispositions du module 3 s'appliquent aux documents soumis conformément à l'article 131, paragraphe 2, pour l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques visés à l'article 130, paragraphe 1, et aux documents pour l'autorisation des médicaments homéopathiques visés à l'article 137, 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 médicament 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 médicament 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 correspondante de la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans une pharmacopée officielle d'un État membre.

c) Essais de contrôle sur le médicament fini

Les exigences générales de qualité doivent s'appliquer aux médicaments 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 médicament fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

d) Essais de stabilité

La stabilité du médicament 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 130, 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 de l’introduction 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 ou les solvants 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 végétale 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 délivré par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé du Conseil de l'Europe.

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 (UE) 2026/…[+], les dispositions générales de la partie II, point 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 14, 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 4, paragraphes 1, 4, 5 et 6 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 5, paragraphe 1, point 8), doivent respecter les exigences de format (modules 1, 2, 3, 4 et 5), visées dans la partie I de la présente annexe.

[+] JO : veuillez insérer dans le texte le numéro du règlement figurant dans le document ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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 chapitres 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 recensés 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, les définitions figurant dans le règlement (CE) nº 1394/2007 s'appliquent.

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 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 (UE) 2024/1938.

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 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 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.

3.2.1.2. Médicaments de thérapie génique contenant des cellules génétiquement modifiées

Le médicament fini se compose de cellules génétiquement modifiées, formulées dans leur emballage final immédiat pour l'usage médical prévu. Le médicament 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 de bonnes pratiques 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 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 au règlement (UE) 2024/1938. 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 5, paragraphe 1, point 9)*

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 ou du dispositif médical implantable aux exigences essentielles prévues à l'annexe I du règlement (UE) 2017/745;

c) le cas échéant, des éléments attestant la conformité du dispositif médical ou du dispositif médical implantable aux exigences ESB/EST prévues dans le règlement (UE) n° 722/2012 de la Commission[7];

d) si possible, les résultats de toute évaluation du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif réalisée par un organisme notifié conformément au règlement (UE) 2017/745.

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 au règlement (UE) 2017/745. 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.

[7] Règlement (UE) n° 722/2012 de la Commission du 8 août 2012 relatif aux prescriptions particulières en ce qui concerne les exigences prévues aux directives 90/385/CEE et 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux implantables actifs et les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale (JO L 212 du 9.8.2012, p. 3, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/722/oj).

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.

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 du risque environnemental, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande sur la base du type de produit concerné.

4.2.3. *Toxicité*

a) La toxicité du médicament 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. *Toxicité*

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 tumorigénique 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

5.3.2 *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 composants 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, visée à l'article 155, doit être en possession d'un titre sanctionnant un cycle de formation universitaire ou un cycle de formation reconnu comme équivalent par l'État membre concerné, s'étendant sur une période d'une durée minimale de quatre années d'enseignement théorique et pratique, dans une ou plusieurs des disciplines scientifiques suivantes: pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie, génie biomédical et biotechnologie et génie chimique.

   Toutefois, la durée minimale du cycle de formation universitaire ou du cycle de formation reconnu comme équivalent par l'État membre concerné 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 qui comprend une période de formation 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 deux cycles de formation reconnus comme équivalents par cet État membre dont l'un s'étend sur quatre ans et l'autre sur trois ans, le cycle de formation universitaire de trois ans ou le cycle de formation reconnu comme équivalent est considéré comme remplissant la condition de durée visée au deuxième alinéa pour autant que les titres sanctionnant les deux cycles de formation soient reconnus comme 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,

b) chimie générale et inorganique,

c) chimie organique,

d) chimie analytique,

e) chimie pharmaceutique, y compris l'analyse des médicaments,

f) biochimie,

g) physiologie,

h) microbiologie,

i) pharmacologie,

j) technologie pharmaceutique,

k) toxicologie.

L'enseignement de ces matières doit être équilibré de façon à permettre à la personne concernée de s’acquitter de ses obligations spécifiées à l'article 157.

Dans la mesure où une personne n'est pas en possession d'un titre sanctionnant un cycle de formation comme visé au premier alinéa ou ne respecte par ailleurs pas les critères fixés au présent paragraphe, l'autorité compétente de l'État membre s'assure que la personne concernée apporte la preuve de connaissances satisfaisantes dans les matières en cause.

2. La personne qualifiée doit avoir acquis une expérience pratique à temps plein d'au moins deux ans, ou une expérience équivalente acquise sur une période proportionnellement plus longue, dans une ou plusieurs entreprises ou entités à but non lucratif ayant obtenu une autorisation de fabrication, au cours de laquelle la personne qualifiée a 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 être capable de garantir la qualité des médicaments. Lorsque la durée du cycle de formation universitaire ou du cycle de formation reconnu comme équivalent par l'État membre concerné comme visé au paragraphe 1 est d'au moins 5 ans, l'autorité compétente de l'État membre peut réduire d'un an la durée de l'expérience pratique.

3. Lorsque, à partir de la date d'application de la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil[1], une personne a exercé dans un État membre les activités d'une personne qualifiée visée à l'article 155 sans satisfaire à la présente annexe, cette personne est qualifiée pour continuer à exercer ces activités au sein de l'Union.

[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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1975/319/oj).

4. Lorsque le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant un cycle de formation universitaire, ou un cycle de formation reconnu comme équivalent par l'État membre concerné, dans une discipline scientifique qui l'habilite à exercer les activités de la personne qualifiée visée à l'article 155, conformément à la législation de cet État membre, a commencé son cycle de formation avant le 21 mai 1975, cette personne peut être considérée comme étant qualifiée pour s’acquitter dans cet État membre des obligations de la personne qualifiée visée à l'article 155, à condition que cette personne ait exercé les activités suivantes pendant au moins deux ans avant le 21 mai 1985, dans une ou plusieurs entreprises ou entités à but non lucratif ayant obtenu une autorisation de fabrication: la surveillance de la production ou l’analyse qualitative et quantitative des substances actives ainsi que les essais et les vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments, sous l'autorité directe d'une personne qualifiée comme visé à l'article 155.

ANNEXE IV

Mentions d'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, s'il y a lieu, y compris en braille et de sa forme pharmaceutique, s'il y a lieu, y compris en braille, et, s'il y a lieu, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes);

b) 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, s'il n'y a pas de DCI, la dénomination commune;

c) la composition qualitative et quantitative en substances actives par dose ou unité ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes;

d) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prises du médicament;

e) la liste des excipients connus pour avoir une action ou un effet notoire et qui sont prévus dans les lignes directrices détaillées publiées en vertu de l'article 80;

f) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration. Un espace est prévu pour indiquer la posologie prescrite;

g) une mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée et de la vue des enfants;

h) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament;

i) la date de péremption en termes clairs (mois/année);

j) les précautions particulières de stockage, s'il y a lieu;

k) les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments ainsi qu'une référence à tout système de collecte approprié mis en place;

l) 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 de l'autorisation de mise sur le marché;

m) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché;

n) le numéro du lot de fabrication;

o) pour les médicaments non soumis à prescription médicale, l'indication d'utilisation;

p) pour les médicaments autres que les médicaments radiopharmaceutiques visés à l'article 70, paragraphe 1, les dispositifs de sécurité permettant aux fabricants, aux distributeurs en gros ainsi qu'aux pharmaciens et autres personnes physiques ou morales autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public et aux autorités compétentes des États membres ou à l'Agence, selon le cas:

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, visé à l'article 65, 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 excipients, dont la connaissance est essentielle pour une bonne administration du médicament. La dénomination commune ou la dénomination chimique est employée;

3) forme pharmaceutique;

4) informations cliniques:

   4.1 indications thérapeutiques;

   4.2 posologie et mode d'administration pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants;

   4.3 contre-indications;

   4.4 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;

4.5 interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions;

4.6 utilisation en cas de grossesse ou d'allaitement, pendant les périodes où les personnes tentent de concevoir, et informations relatives aux effets sur la fertilité;

4.7 effets sur la capacité de conduite et d'usage de machines;

4.8 effets indésirables, y compris un texte standard invitant expressément les professionnels de santé à notifier tout effet indésirable suspecté, au moyen du système national de notification ou par d'autres moyens et précisant les différents modes de notification possibles (notification par voie électronique, voie postale ou autres) conformément à l'article 110, paragraphe 1, deuxième alinéa;

4.9 surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes);

5) propriétés pharmacologiques:

5.1 propriétés pharmacodynamiques;

5.2 propriétés pharmacocinétiques;

5.3 données de sécurité non cliniques;

6) informations pharmaceutiques:

6.1 liste des excipients;

6.2 incompatibilités majeures;

6.3 durée de conservation et, si nécessaire, durée de conservation après reconstitution ou dilution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois;

6.4 précautions de stockage;

6.5 nature et contenu du conditionnement primaire;

6.6 précautions à prendre pour l'élimination du médicament ou des déchets dérivés de ce médicament, s'il y a lieu et, dans le cas d'antimicrobiens, un avertissement indiquant que l'élimination inappropriée du médicament contribue à la résistance aux antimicrobiens;

7) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

8) numéros des autorisations 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 révision 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.

ANNEXE VI

Contenu de la notice

La notice, visée à l'article 67, 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 pharmaco-thérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient;

2) les indications thérapeutiques;

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 et médicaments à base de plantes), 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 dose et la posologie;

b) le mode d'administration, y compris toute étape nécessaire à la préparation et à l'utilisation de tout dispositif requis pour la mesure ou la prise et, si nécessaire, la voie d'administration;

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 de 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, selon le cas, pour tout éclaircissement concernant l'utilisation du médicament;

5) une description des effets indésirables qui pourraient survenir lors de l'utilisation normale du médicament et, si nécessaire, l'action à entreprendre en pareil cas, y compris un texte standard invitant expressément les patients à notifier tout effet indésirable suspecté à leur médecin, pharmacien ou professionnel de santé ou directement au moyen du système national de notification, et précisant les différents modes de notification possibles (notification par voie électronique, voie postale ou autres) conformément à l'article 110, paragraphe 1, deuxième alinéa;

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 de stockage;

   c) si nécessaire, une mise en garde concernant 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, l'adresse et l'adresse électronique du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom du représentant du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché 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, une section contenant le symbole mondial de la résistance aux antimicrobiens, des informations spécifiques sur le médicament concerné et des informations sur la résistance aux antimicrobiens et sur l'importance d'une utilisation et d'une élimination appropriées des antimicrobiens visées à l'article 72, paragraphe 2.

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 d'utiliser des machines;

c) comporter la liste des excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation sûre et efficace du médicament.

ANNEXE VII

Domaines applicables aux cadres adaptés visés à l'article 31

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 3		Article 1er, paragraphe 3, et article 146, paragraphe 1, deuxième phrase
Article 2, paragraphe 2		Article 1er, paragraphe 4
Article 3, paragraphes 1 et 2		Article 1er, paragraphe 5, premier alinéa, points a) et b)
–		Article 1er, paragraphe 5, deuxième alinéa
Article 3, paragraphe 3		Article 1er, paragraphe 6, point a)
–	–	Article 1er, paragraphe 6, point b)
Article 4, paragraphe 5		Article 1er, paragraphe 7
Article 4, paragraphe 3		Article 1er, paragraphe 8
Article 4, paragraphe 4		Article 1er, paragraphe 9
		Article 2
Article 3, paragraphe 7		Article 3, paragraphes 1, 2 et 3
–		Article 3, paragraphes 4 à 8
Article 5, paragraphe 1		Article 4, paragraphe 1
–		Article 4, paragraphes 2 et 3
Article 5, paragraphe 2		Article 4, paragraphe 4
Article 5, paragraphe 3		Article 4, paragraphe 5

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 5, paragraphe 4		Article 4, paragraphe 6
Article 1er, point 2		Article 5, paragraphe 1, point 1)
Article 1er, point 3		Article 5, paragraphe 1, point 2)
Article 1er, point 3 *bis*		Article 5, paragraphe 1, point 3)
Annexe I, partie I, section 3.2.1.1, point b), premier alinéa		Article 5, paragraphe 1, point 4)
–		Article 5, paragraphe 1, point 5)
Article 1er, point 3 *ter*		Article 5, paragraphe 1, point 6)
–		Article 5, paragraphe 1, point 7)
Article 1er, point 4 *bis*		Article 5, paragraphe 1, point 8)
–		Article 5, paragraphe 1, point 9)
Article 1er, point 4 b)		Article 5, paragraphe 1, point 10)
–		Article 5, paragraphe 1, point 11)
Article 10, paragraphe 2, point a)		Article 5, paragraphe 1, point 12)
Article 10, paragraphe 2, point b)		Article 5, paragraphe 1, point 13)
Annexe I, partie I, section 3.2.1.1, point b), troisième alinéa		Article 5, paragraphe 1, point 14)
–		Article 5, paragraphe 1, point 15)
–		Article 5, paragraphe 1, point 16)
–		Article 5, paragraphe 1, point 17)
–		Article 5, paragraphe 1, point 18)
Article 1er, point 6		Article 5, paragraphe 1, point 19)

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 1er, point 7		Article 5, paragraphe 1, point 20)
Article 1er, point 8		Article 5, paragraphe 1, point 21)
Article 1er, point 9		Article 5, paragraphe 1, point 22)
–		Article 5, paragraphe 1, point 23)
–		Article 5, paragraphe 1, point 24)
–		Article 5, paragraphe 1, point 25)
–		Article 5, paragraphe 1, point 26)
–		Article 5, paragraphe 1, point 27)
–		Article 5, paragraphe 1, point 28)
–		Article 5, paragraphe 1, point 29)
Article 1er, point 4 a)		Article 5, paragraphe 1, point 30)
–		Article 5, paragraphe 1, point 31)
Annexe I, partie IV, section 2.1		Article 5, paragraphe 1, point 32)
Annexe I, partie IV, section 2.2		Article 5, paragraphe 1, point 33)
–		Article 5, paragraphe 1, point 34)
–		Article 5, paragraphe 1, point 35)
–		Article 5, paragraphe 1, point 36)
–		Article 5, paragraphe 1, point 37)
Article 1er, point 28 *quater*		Article 5, paragraphe 1, point 38)
Article 1er, article 28 *ter*		Article 5, paragraphe 1, point 39)
–		Article 5, paragraphe 1, point 40)

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 1er, point 28		Article 5, paragraphe 1, point 41)
–		Article 5, paragraphe 1, point 42)
–		Article 5, paragraphe 1, point 43)
–		Article 5, paragraphe 1, point 44)
–		Article 5, paragraphe 1, point 45)
Article 1er, point 16		Article 5, paragraphe 1, point 46)
Article 1er, point 28 *bis*		Article 5, paragraphe 1, point 47)
Article 1er, point 18 *bis*		Article 5, paragraphe 1, point 48)
Article 1er, point 26		Article 5, paragraphe 1, point 49)
Article 1er, point 24		Article 5, paragraphe 1, point 50)
Article 1er, point 23		Article 5, paragraphe 1, point 51)
Article 1er, point 25		Article 5, paragraphe 1, point 52)
Article 1er, point 20		Article 5, paragraphe 1, point 53)
Article 1er, point 21		Article 5, paragraphe 1, point 54)
Article 1er, point 22		Article 5, paragraphe 1, point 55)
Article 1er, point 33		Article 5, paragraphe 1, point 56)
–		Article 5, paragraphe 1, point 57)
–		Article 5, paragraphe 1, point 58)
–		Article 5, paragraphe 1, point 59)
Article 1er, point 26 *bis*		Article 5, paragraphe 1, point 60)
Article 1er, point 15		Article 5, paragraphe 1, point 61)

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 1er, point 28 *quinquies*		Article 5, paragraphe 1, point 62)
Article 1er, point 28 *sexies*		Article 5, paragraphe 1, point 63)
Article 1er, point 11		Article 5, paragraphe 1, point 64)
Article 1er, point 12		Article 5, paragraphe 1, point 65)
Article 1er, point 13		Article 5, paragraphe 1, point 66)
Article 1er, point 5		Article 5, paragraphe 1, point 67)
Article 1er, point 29		Article 5, paragraphe 1, point 68)
Article 1er, point 30		Article 5, paragraphe 1, point 69)
Article 1er, point 31		Article 5, paragraphe 1, point 70)
Article 1er, point 32		Article 5, paragraphe 1, point 71)
Article 16 *quater*, paragraphe 2		Article 5, paragraphe 1, point 72)
–		Article 5, paragraphe 1, point 73)
–		Article 5, paragraphe 1, point 74)
Article 46 *bis*, paragraphe 1		Article 5, paragraphe 1, point 75)
Article 1er, point 17		Article 5, paragraphe 1, point 76)
Article 1er, point 17 bis		Article 5, paragraphe 1, point 77)
Article 1er, point 18		Article 5, paragraphe 1, point 78)
–		Article 5, paragraphe 2
Article 6, paragraphe 1		Article 6
Article 8, paragraphe 1		Article 7, paragraphe 1

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 8, paragraphe 3, premier alinéa, partie introductive		Article 7, paragraphe 2
Article 8, paragraphe 3, deuxième et troisième pharagraphes		Article 7, paragraphes 3 et 4
	Articles 7 et 8	Article 7, paragraphe 5
	Article 9	Article 7, paragraphe 6
	–	Article 7, paragraphe 7
Article 12, paragraphe 1		Article 8, paragraphe 1
Article 12, paragraphe 2		Article 8, paragraphe 2
Article 20, premier paragraphe		Article 9
Article 10, paragraphe 1, premier alinéa		Article 10, paragraphe 1
Article 10, paragraphe 1, deuxième alinéa		–
Article 10, paragraphe 2, point b), cinquième phrase		Article 10, paragraphe 2, points a) et b)
Article 10, paragraphe 1, troisième alinéa		Article 10, paragraphe 3, premier et deuxième paragraphes
Article 10, paragraphe 2, point b), quatrième phrase		Article 10, paragraphe 3, troisième alinéa
Article 10, paragraphe 2, point b), deuxième et troisième phrases		Article 10, paragraphe 4

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
–		Article 10, paragraphe 5
Article 10, paragraphe 3		Article 11
Article 10, paragraphe 4		Article 12
–		Article 13
Article 10 *bis*		Article 14
Article 10 *quater*		Article 15
–		Article 16
Article 6, paragraphe 2		Article 17, paragraphe 1
Article 7		Article 17, paragraphe 2
–		Article 18
–		Article 19
–		Article 20
–		Article 21
–		Article 22
–		Article 23
–		Article 24
–		Article 25
–		Article 26
–		Article 27
–		Article 28
		Article 29
–		Article 30

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
–		Article 31
Article 19, paragraphe 1		Article 32, paragraphe 1, point a)
Article 19, paragraphe 2		Article 32, paragraphe 1, point b)
Article 19, paragraphe 3, première phrase		Article 32, paragraphe 1, point c)
–		Article 32, paragraphe 1, points d) et e)
–		Article 32, paragraphe 2
Article 19, paragraphe 3, deuxième phrase		Article 32, paragraphe 3
–		Article 32, paragraphe 4
–		Article 32, paragraphe 5
–		Article 32, paragraphe 6
–		Article 32, paragraphe 7
–		Article 32, paragraphe 8
Article 17, paragraphe 1, premier alinéa		Article 33
–		Article 34
–		Article 35
Article 17, paragraphe 1, deuxième paragraphe		Article 36, paragraphes 1 et 2, et article 38
–		Article 36, paragraphe 3
Article 28, paragraphe 1		Article 37, paragraphes 1, 2 et 6, et article 39, paragraphes 1 et 2

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
–		Article 37, paragraphe 3
–		Article 37, paragraphe 4
–		Article 37, paragraphe 5
Article 28, paragraphes 4 et 5		Article 37, paragraphes 7 et 9, article 39, paragraphes 6, 7 et 9
		Article 37, paragraphe 8
Article 28, paragraphe 3		Article 37, paragraphe 9, et article 39, paragraphe 9
Article 28, paragraphe 2		Article 38, paragraphe 1, et article 39, paragraphes 1 à 5
–		Article 39, paragraphe 8
Article 27		Article 40, paragraphe 1, points a), b) et c), et article 40, paragraphes 2 à 7
–		Article 40, paragraphe 1, points d) et e)
Article 29, paragraphes 1, 2 et 3		Article 41, paragraphes 1, 2 et 3
Article 29, paragraphe 4, première phrase		Article 41, paragraphe 4
Article 29, paragraphe 6		Article 41, paragraphe 5
Article 30, paragraphe 1		Article 42
Article 30, paragraphe 2		Article 43, paragraphes 1 et 2
–		Article 43, paragraphes 3 et 4
Article 32, paragraphes 1, 2 et 3		Article 44, paragraphes 1, 2 et 3
Article 32, paragraphe 4, premier alinéa, partie introductive et points a) à d)		Article 44, paragraphe 4, premier alinéa, partie introductive et points a) à d)

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
–		Article 44, paragraphe 4, point e)
Article 32, paragraphe 4, deuxième et troisième paragraphes		Article 44, paragraphe 4, deuxième et troisième alinéas
Article 32, paragraphe 5		Article 44, paragraphe 5
Articles 33 et 34		Article 45
Article 21		Article 46, paragraphes 1 à 5
–		Article 46, paragraphe 6
Article 21 *bis*, premier paragraphe		Article 47, paragraphe 1, points a) à f)
–		Article 47, paragraphe 1, points g) à j)
Article 21 *bis*, deuxième paragraphe		Article 47(2)
Article 22		Article 48, paragraphes 1 et 2
–		Article 49
Article 26, paragraphe 1		Article 50, paragraphe 1, points b), c) et d)
–		Article 50, paragraphe 1, points e) et f)
Article 26, paragraphes 2 et 3		Article 50, paragraphe 1, point a), et article 50, paragraphe 3
	Article 23, paragraphe 1	Article 51, paragraphes 1 et 2
	Article 23, paragraphe 2, premier alinéa, partie introductive et points a) et b)	Article 51, paragraphe 3

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
	Article 23, paragraphe 2, deuxième alinéa	Article 51, paragraphe 4
	Article 23, paragraphe 3, deuxième alinéa	Article 51, paragraphe 5
	Article 24	Article 51, paragraphe 6
	Article 28, paragraphe 1, deuxième alinéa, et article 28, paragraphe 2	Article 52, paragraphe 1
	Article 28, paragraphe 3	Article 52, paragraphe 2
	Article 29, premier et deuxième paragraphes	Article 52, paragraphe 3
	Article 29, troisième paragraphe	Article 52, paragraphe 4
Article 70		Article 53
Article 71, paragraphe 1		Article 54, paragraphe 1, points a) à d)
–		Article 54, paragraphe 1, points e) et f)
–		Article 54, paragraphe 2
Article 71, paragraphe 2		Article 54, paragraphe 3
Article 71, paragraphe 3		Article 54, paragraphe 4
Article 71, paragraphe 4		Article 54, paragraphe 5
–		Article 54, paragraphe 6
Article 71, paragraphe 5		Article 54, paragraphe 7
Article 72		Article 55

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 74		Article 56, premier alinéa
–		Article 56, deuxième alinéa
Article 74 *bis*		Article 57
Article 6, paragraphe 1 *bis*		Article 58, paragraphe 1
Article 23 *bis*, premier paragraphe		Article 58, paragraphe 2
–		Article 58, paragraphe 3
–		Article 58, paragraphe 4
Article 81, troisième paragraphe		Article 58, paragraphe 4, deuxième alinéa
–		Article 58, paragraphe 5
–		Article 58, paragraphe 6
Article 8, paragraphe 2		Article 58, paragraphe 7
–		Article 58, paragraphe 8
–		Article 58, paragraphe 9
Article 23 *bis*, troisième paragraphe		Article 58, paragraphe 10
–		Article 59
–		Article 60
–		Article 61
	Article 33	Article 62
	Article 35	Article 63
Article 25		Article 64

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 11, premier paragraphe, partie introductive		Article 65, paragraphe 1
Article 11, deuxième paragraphe		Article 65, paragraphe 2
Article 58		Article 66, paragraphe 1
Article 63, paragraphe 2, premier alinéa, première phrase		Article 66, paragraphe 2
–		Article 66, paragraphe 3
–		Article 66, paragraphe 4
Article 58		Article 66, paragraphe 5
–		Article 66, paragraphe 6
–		Article 66, paragraphe 7
–		Article 66, paragraphe 8
Article 59, paragraphe 1, premier alinéa, partie introductive		Article 67, paragraphe 1
Article 59, paragraphe 3		Article 67, paragraphe 2
Article 54, partie introductive		Article 68, paragraphe 1
–		Article 68, paragraphe 2
Article 55		Article 69
Article 54 *bis*		Article 70
Article 66		Article 71, paragraphes 1, 2 et 3

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 67		Article 71, paragraphe 4
–		Article 72
Article 56		Article 73
Article 56 *bis*		Article 74
Article 57		Article 75, paragraphe 1, points a) à d), et article 75, paragraphe 2
–		Article 75, paragraphe 1, point e)
Article 62		Article 76
Article 63, paragraphe 1, premier et deuxième alinéas, et article 63, paragraphe 2, premier alinéa, deuxième phrase		Article 77, paragraphes 1 et 2
–		Article 77, paragraphe 3
Article 63, paragraphe 3, deuxième phrase		Article 77, paragraphe 4
Article 63, paragraphe 3, première phrase		Article 78, partie introductive et points a) et b)
–		Article 78, points c), d) et e)
Article 61		Article 79
Article 65		Article 80, points a), c), d), e), f) et g)
–		Article 80, points b) et h)

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 60		Article 81
Article 64		Article 82
–		Article 83
–		Article 84, paragraphe 1
Article 10, paragraphe 5		Article 84, paragraphe 2
–		Article 84, paragraphe 3
–		Article 84, paragraphe 4
–		Article 85
–		Article 86
Article 10, paragraphe 6		Article 87, paragraphe 1, points a), b) et c), et article 87, paragraphe 3
–		Article 87, paragraphe 1, points d) et e)
–		Article 87, paragraphe 2
	Article 36, paragraphe 1	Article 88, paragraphe 1
	Article 36, paragraphe 2	Article 88, paragraphe 2
	Article 36, paragraphe 3	Article 88, paragraphe 3
	Article 36, paragraphe 5	Article 88, paragraphe 4
Article 22 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa,		Article 89, paragraphe 1, premier alinéa, partie introductive et points a) et b)
		Article 89, paragraphe 1, premier alinéa, points c) et d)

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
		Article 89, paragraphe 1, deuxième alinéa
Article 22 *bis*, paragraphe 1, deuxième alinéa		Article 89, paragraphe 1, troisième alinéa
Article 22 *bis*, paragraphes 2 et 3		Article 89, paragraphes 2 et 3
Article 22 *ter*		Article 90
Article 22 *quater*, paragraphe 1		Article 91
Article 23, paragraphes 1, 2 et 3		Article 92, paragraphes 1, 2 et 3
Article 23, paragraphe 4, premier alinéa		Article 92, paragraphe 4
Article 23, paragraphe 4, deuxième alinéa		Article 92, paragraphe 5
–		Article 92, paragraphe 6
–		Article 93
–		Article 94, paragraphe 1
Article 23 *ter*, paragraphe 1		Article 94, paragraphe 2
Article 23 *ter*, paragraphe 2		Article 94, paragraphe 3, première et deuxième phrases
Article 23 *ter*, paragraphe 2 *bis*		Article 94, paragraphe 4, partie introductive et points a) et b)
		Article 94, paragraphe 4, points c), d) et e)
Article 35		Article 95
		Article 96

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
	Article 45, paragraphe 1, deuxième alinéa	Article 97, paragraphe 1
	Article 46, paragraphe 3	Article 97, paragraphe 3
	Article 46, paragraphe 4	Article 97, paragraphe 4
	Article 46, paragraphe 5	Article 97, paragraphe 5
Article 31, paragraphe 1, premier alinéa		Article 98, paragraphe 1, premier alinéa, première phrase
Article 31, paragraphe 1, deuxième à cinquième alinéas		Article 98, paragraphe 1, deuxième à cinquième alinéas
Article 31, paragraphes 2, 3 et 4		Article 98, paragraphes 2, 3 et 4
Article 101		Article 99
Article 102, premier alinéa, points a) à e)		Article 100, paragraphe 1
Article 102, deuxième alinéa		Article 100, paragraphe 2
Article 103		Article 101
Article 104, paragraphes 1 et 2		Article 102, paragraphes 1, 2 et 3
Article 104, paragraphe 3, premier alinéa		Article 102, paragraphe 4
Article 104, paragraphe 3, deuxième alinéa		Article 102, paragraphe 5
Article 104, paragraphe 4		Article 102, paragraphe 6
–		Article 102, paragraphe 7

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 104 *bis*		Article 103
Article 105		Article 104
Article 106		Article 105, paragraphe 1, partie introductive et points a) à d)
Article 73		Article 105, paragraphe 1, point e)
–		Article 105, paragraphe 1, point f)
–		Article 105, paragraphe 2
Article 107 *terdecies*		Article 106
Article 106 *bis*		Article 107
Article 107		Article 108, paragraphes 1 à 5
–		Article 108, paragraphe 6
–		Article 109
Article 107 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa, première phrase		Article 110, paragraphe 1, premier alinéa, première phrase
–		Article 110, paragraphe 1, premier alinéa, deuxième phrase
Article 107 *bis*, paragraphe 1, premier alinéa, deuxième phrase		Article 110, paragraphe 1, premier alinéa, troisième phrase
Article 107 *bis*, paragraphe 1, deuxième alinéa		Article 110, paragraphe 1, deuxième alinéa
Article 107 *bis*, paragraphes 2 à 6		Article 110, paragraphes 2 à 6

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 107 *ter*, paragraphe 1, premier alinéa		Article 111, paragraphe 1, premier alinéa
Article 107 *ter*, paragraphe 1, deuxième et troisième alinéas		Article 111, paragraphe 1, première phrase, et article 111, paragraphe 2
Article 107 *ter*, paragraphes 2 et 3		Article 111, paragraphes 3 et 4
Article 107 *quater*		Article 112
Article 107 *quinquies*		Article 113
Article 107 *sexies*		Article 114
Article 107 *septies*		Article 115
Article 107 *octies*		Article 116
Article 107 *nonies*		Article 117
Article 107 *decies*		Article 118
Article 107 *undecies*		Article 119
Article 107 *duodecies*		Article 120
Article 107 *quaterdecies*		Article 121
Article 107 *quindecies*		Article 122
Article 107 *sexdecies*		Article 123
Article 107 *septdecies*		Article 124
Article 107 *octodecies*		Article 125
Article 108		Article 126
Article 108 *bis*		Article 127

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 108 *ter*		Article 128
Article 13		Article 129
Article 14		Article 130
–		Article 131, paragraphe 2, points a), b), c), e), f), g) et h)
Article 15		Article 131, paragraphe 2, points d) et i)
–		Article 132
Article 39		Article 133
Article 68		Article 134, paragraphe 1, premier alinéa, points a), b), c), e), f), g), h), i), j) et k), article 134, paragraphe 1, deuxième alinéa, et article 134, paragraphe 2
Article 69		Article 134, paragraphe 1, premier alinéa, points l) et m)
Article 100		Article 135
Article 124		Article 136
Article 16, paragraphes 1 et 2		Article 137, paragraphes 1 et 2
Article 16, paragraphe 3, et articles 53, 85 et 119		Article 137, paragraphe 3
Article 16 *bis*		Article 138
Article 16 *ter*		Article 139
Article 16 *quater*		Article 140

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 16 *quinquies*		Article 141
Article 16 *sexies*		Article 142
Article 16 *septies*		Article 143
Article 16 *octies*		Article 144
Article 16 *nonies*, paragraphe 1		Article 145, paragraphe 1
Article 16 *nonies*, paragraphe 2		Article 145, paragraphe 2
Article 16 *nonies*, paragraphes 3 et 4		Article 145, paragraphes 3 et 4
–		Article 145, paragraphe 5
Article 40, paragraphe 1		Article 146, paragraphe 1
Article 40, paragraphe 2, premier alinéa		Article 146, paragraphe 2, premier alinéa
Article 42, paragraphe 3		Article 146, paragraphe 2, deuxième alinéa
Article 40, paragraphe 2, deuxième alinéa		Article 146, paragraphe 3, partie introductive et point a)
–		Article 146, paragraphe 3, partie introductive et point b)
Article 40, paragraphe 3		Article 146, paragraphe 4
Article 40, paragraphe 4		Article 146, paragraphe 5
–		Article 147, paragraphe 1, partie introductive et point a)

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 41, premier alinéa, points a), b) et c)		Article 147, paragraphe 1, partie introductive et points b), c) et d)
-		Article 147, paragraphe 2
Article 41, deuxième paragraphe		Article 147, paragraphe 3
Article 42, paragraphe 1		Article 148, paragraphe 1, premier alinéa
Article 43		Article 148, paragraphe 1, deuxième alinéa
–		Article 148, paragraphe 1, troisième alinéa
Article 42, paragraphe 2		Article 148, paragraphe 2
Article 44		Article 149
Article 45		Article 150
Article 46		Article 151, paragraphes 1, 2 et 3
Article 46, point f)		Article 152
Article 47 *bis*		Article 153
Article 52 *ter*, paragraphe 1		Article 154, paragraphe 1
Article 118 *ter*		Article 154, paragraphe 2
Article 52 *ter*, paragraphe 2		Article 154, paragraphe 3
Article 48, paragraphes 1 et 2		Article 155, paragraphes 1 et 2
-		Article 155, paragraphe 3
Article 49, paragraphe 1		Article 156, paragraphe 1
–		Article 156, paragraphes 2 et 3

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 51		Article 157, paragraphes 1, 2 et 3
-		Article 157, paragraphe 4
Article 52		Article 158, paragraphes 1 et 2
-		Article 158, paragraphe 3
Article 127		Article 159
Article 52 *bis*, paragraphes 1, 2, 3 et 4		Article 160, paragraphes 1, 2, 3 et 4
–		Article 160, paragraphe 5
Article 52 *bis*, paragraphe 5		Article 160, paragraphe 6
Article 52 *bis*, paragraphe 7		Article 160, paragraphe 7
–		Article 160, paragraphe 8
Article 46 *ter*, paragraphes 1, 2 et 3		Article 161, paragraphes 1, 2 et 3
Article 46 *ter*, paragraphe 4, première phrase		Article 161, paragraphe 4
Article 111 *ter*		Article 162
Article 47, premier à troisième paragraphes		Article 163, premier et quatrième paragraphes
Article 85 *ter*, paragraphe 3		Article 163, deuxième paragraphe
–		Article 163, troisième paragraphe
Article 47, cinquième paragraphe		Article 164
Article 76, paragraphes 1 et 2, et article 76, paragraphe 3, première phrase		Article 165, paragraphes 1, 2 et 3
		Article 165, paragraphe 4

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 76, paragraphe 3, deuxième phrase		Article 165, paragraphe 5
Article 76, paragraphe 4		Article 165, paragraphe 6
Article 77, paragraphes 1 à 5		Article 166, paragraphes 1 à 4, et article 166, paragraphe 5, premier alinéa
Article 77, paragraphe 6		Article 166, paragraphe 5, deuxième alinéa
Article 77, paragraphe 7		Article 166, paragraphe 6
Article 79		Article 167
–		Article 168, paragraphe 1, premier alinéa
Article 78, premier paragraphe		Article 168, paragraphe 1, deuxième alinéa
–		Article 168, paragraphe 1, troisième alinéa
Article 78, deuxième paragraphe		Article 168, paragraphe 2
–		Article 168, paragraphe 3
–		Article 168, paragraphe 4
–		Article 168, paragraphe 5
–		Article 169, paragraphe 1, point a)
Article 80, premier paragraphe		Article 169, paragraphe 1, points b) à k)
Article 1er, point 18		Article 169, paragraphe 1, point l)
–		Article 169, paragraphe 1, point m)
–		Article 169, paragraphe 1, point n)
Article 80, deuxième à quatrième paragraphes		Article 169, paragraphes 2, 3 et 4

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
–		Article 169, paragraphe 5
Article 81		Article 170
Article 82		Article 171
Article 83		Article 172
Article 85 *bis*		Article 173
Article 85 *ter*, paragraphe 1		Article 174, paragraphe 1
Article 85 *ter*, paragraphe 2, premier alinéa		Article 174, paragraphe 2, premier alinéa
–		Article 174, paragraphe 2, deuxième alinéa
Article 85 *ter*, paragraphe 2, troisième alinéa		Article 174, paragraphe 2, troisième alinéa
Article 85 *ter*, paragraphe 4		Article 174, paragraphe 4
Article 85 *quater*, paragraphes 1 et 2		Article 175, paragraphes 1 et 2
Article 85 *quater*, paragraphe 6		Article 175, paragraphe 3
Article 85 *quater*, paragraphe 3		Article 176, paragraphes 1 et 2
Article 85 *quater*, paragraphe 4		Article 177, paragraphe 1
Article 85 *quater*, paragraphe 5		Article 177, paragraphe 2
Article 85 *quinquies*		Article 177, paragraphe 3
Article 86, paragraphe 1		Article 178, paragraphe 1, premier alinéa, et article 178, paragraphe 1, deuxième alinéa, points a) à g)

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
–		Article 178, paragraphe 1, deuxième alinéa, point h)
Article 86, paragraphe 2		Article 178, paragraphe 2
–		Article 178, paragraphe 1, deuxième alinéa, point h)
Article 87		Article 179, paragraphes 1, 2 et 3
–		Article 179, paragraphe 4
Article 88, paragraphes 1 à 3		Article 180, paragraphes 1 et 2, et article 180, paragraphe 3, point a)
–		Article 180, paragraphe 3, point b)
Article 88, paragraphes 4, 5 et 6		Article 180, paragraphes 4, 5 et 6
–		Article 180, paragraphe 7
–		Article 180, paragraphe 8
Article 89		Article 181
Article 90		Article 182, paragraphe 1
–		Article 182, paragraphe 2
Article 91		Article 183
Article 92		Article 184
Article 93		Article 185
Article 94		Article 186
Article 95		Article 187
Article 96, paragraphe 1		Article 188, paragraphe 1
–		Article 188, paragraphe 2

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 96, paragraphe 2		Article 188, paragraphe 3
Article 97, paragraphes 1 à 4		Article 189, paragraphes 1 à 4
–		Article 189, paragraphe 5
Article 97, paragraphe 5		Article 189, paragraphe 6
Article 98		Article 190
Article 111, paragraphe 1		Article 191, paragraphes 1 et 2
Article 111, paragraphe 1 *bis*		Article 191, paragraphe 3, point a)
Article 111, paragraphe 1 *ter*, premier alinéa		Article 191, paragraphe 3, point b)
-		Article 191, paragraphe 4
-		Article 191, paragraphe 5, point a)
-		Article 191, paragraphe 5, point b)
-		Article 191, paragraphe 5, point c)
Article 111, paragraphe 1 *quinquies*		Article 191, paragraphe 5, points d) et h)
Article 111, paragraphe 1 *ter*, deuxième alinéa, points a) et b)		Article 191, paragraphe 5, points e), f) et g)
Article 111, paragraphe 1 *quater*		Article 191, paragraphe 6
Article 111, paragraphe 1 *octies*, point a)		Article 191, paragraphe 7, point a)
Article 111, paragraphe 1 *octies*, point c)		Article 191, paragraphe 7, point b)
Article 111, paragraphe 1 *octies*, point b)		Article 191, paragraphe 7, point c)
Article 111, paragraphe 1 *octies*, point d)		Article 191, paragraphe 7, point d)

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 111, paragraphe 1, point h)		Article 191, paragraphe 8
Article 111, paragraphe 3, premier alinéa		Article 191, paragraphe 9
Article 111, paragraphe 3, deuxième alinéa		Article 191, paragraphe 10
Article 111, paragraphe 3, troisième alinéa		Article 191, paragraphe 11
Article 111, paragraphe 4		Article 191, paragraphe 12
Article 111, paragraphe 5, premier alinéa		Article 191, paragraphe 13
–		Article 191, paragraphe 14
Article 111, paragraphe 6		Article 191, paragraphe 15
Article 111, paragraphe 7		Article 191, paragraphe 16
Article 111, paragraphe 8		Article 191, paragraphe 17
–		Article 192
Article 111 *bis*, premier paragraphe		Article 193, paragraphe 1, partie introductive
–		Article 193, paragraphe 1, points a) à e)
Article 111 *bis*, deuxième alinéa		Article 193, paragraphe 2
Article 112		Article 194
Article 113		Article 195

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 114		Article 196
Article 115		Article 197
Article 116, premier alinéa		Article 198, paragraphe 1
–		Article 198, paragraphe 2
Article 116, deuxième et troisième paragraphes		Article 198, paragraphes 3 et 4
Article 118, paragraphe 1		Article 198, paragraphe 5
Article 117, paragraphe 1		Article 199, paragraphe 1, partie introductive et points a) à f)
–		Article 199, paragraphe 1, point g)
Article 117, paragraphes 2 et 3		Article 199, paragraphes 2 et 3
Article 117 *bis*, paragraphes 1 à 3		Article 200
Article 118, paragraphe 2		Article 201
Article 126		Article 202
–		Article 203
–		Article 204, paragraphe 1
Article 118 *quater*		Article 204, paragraphe 2
–		Article 204, paragraphe 3
Article 122		Article 205
Article 123, paragraphes 1, 2, 2 *bis* et 2 *ter*		Article 206, paragraphes 1, 2, 3 et 4
–		Article 206, paragraphe 5

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 123, paragraphes 2 *quater*, 3 et 4		Article 206(6), (7) et (8)
Article 125		Article 207
Article 126 *bis*, paragraphes 1 à 4		Article 208
Article 118 *bis*, paragraphe 1, et article 118 *bis*, paragraphe 2, premier alinéa		Article 209, paragraphe 1, et article 209, paragraphe 2, points a), b) et c)
–		Article 209, paragraphe 2, points d) et e)
Article 118 *bis*, paragraphe 2, deuxième alinéa		Article 209, paragraphe 3
Article 127 *ter*		Article 210
–		Article 211
Article 126 *ter*		Article 212
Article 8, paragraphe 2 *bis*		Article 213, paragraphe 1, premier alinéa, point a)
Article 8, paragraphe 2 *ter*, premier alinéa		Article 213, paragraphe 1, premier alinéa, point b)
Article 8, paragraphe 2 *ter*, deuxième alinéa		Article 213, paragraphe 1, deuxième alinéa
Article 18 *bis*, paragraphe 1		Article 213, paragraphe 2
–		Article 213, paragraphe 3
Article 18 *bis*, paragraphe 2		Article 213, paragraphe 4
Article 20, deuxième paragraphe		Article 213, paragraphe 5
Article 40, paragraphe 1 *bis*, premier alinéa		Article 213, paragraphe 6

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 40, paragraphe 3 *bis*		Article 213, paragraphe 7
Article 48, paragraphe 3		Article 213, paragraphe 8
Article 104, paragraphe 3, troisième alinéa		Article 213, paragraphe 9
Article 127 *quinquies*, paragraphe 1		Article 213, paragraphe 10
Article 111 *quater*		Article 214
Article 127 *quater*		Article 215
Article 120		Article 216
Article 121, paragraphe 1		Article 217, paragraphe 1
Article 121, paragraphe 2, premier alinéa		Article 217, paragraphe 2
Article 121, paragraphe 3, premier alinéa		Article 217, paragraphe 3
Article 121, paragraphe 4		Article 217, paragraphe 4
-		Article 217, paragraphe 5
Article 121 *bis*		Article 218
-		Article 219
-		Article 220
-		Article 221
-		Article 222
Article 129		Article 223
Article 130		Article 224

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 8, paragraphe 3, premier alinéa, points a) à c)		Annexe I, points 1), 2) et 3)
Article 8, paragraphe 3, premier alinéa, point c *bis*)		Annexe I, points 4) et 5)
Article 8, paragraphe 3, premier alinéa, points d) à i)		Annexe I, points 6) à 12)
-		Annexe I, point 13)
Article 8, paragraphe 3, premier alinéa, points i *bis*) à m)		Annexe I, points 14) à 20)
-		Annexe I, point 21
Article 9		Annexe I, point 22
-		Annexe I, point 23
Annexe I		Annexe II
Article 49, paragraphes 2 et 3		Annexe III, points 1) et 2)
Article 50, paragraphe 1		Annexe III, point 3)
Article 50, paragraphe 2, premier alinéa		Annexe III, point 4)
Article 54		Annexe IV
Article 11, premier alinéa, points 1 à 4.7		Annexe V, points 1 à 4.7

Directive 2001/83/CE	Règlement (CE) nº 1901/2006	La présente directive
Article 11, premier alinéa, point 4.8, et quatrième alinéa		Annexe V, point 4.8
Article 11, premier alinéa, points 4.9 à 12		Annexe V, points 4.9 à 12
Article 59, paragraphe 1, troisième alinéa		Annexe VI, points 1) à 7)
Article 59		Annexe VI
–		Annexe VII