

**DIRECTIVE 2004/27/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL****du 31 mars 2004****modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

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

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

vu la proposition de la Commission <sup>(1)</sup>,

vu l'avis du Comité économique et social européen <sup>(2)</sup>,

après consultation du Comité des régions,

statuant conformément à la procédure prévue à l'article 251 du traité <sup>(3)</sup>,

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain <sup>(4)</sup> a, dans un souci de clarté et de rationalité, codifié et consolidé dans un texte unique la législation communautaire antérieure relative aux médicaments à usage humain.
- (2) La législation communautaire adoptée jusqu'à présent a apporté une contribution importante à la réalisation de l'objectif de la libre circulation, en toute sécurité, des médicaments à usage humain et de l'élimination des entraves aux échanges de ceux-ci. Toutefois, à la lumière de l'expérience acquise, il est devenu clair que de nouvelles mesures s'avèrent nécessaires en vue d'éliminer les obstacles à la libre circulation qui subsistent encore.
- (3) Il est donc nécessaire de rapprocher les dispositions législatives, réglementaires et administratives nationales qui présentent des différences sur les principes essentiels afin de promouvoir le fonctionnement du marché intérieur, tout en assurant un niveau élevé de protection de la santé humaine.

(4) Toute réglementation en matière de fabrication et de distribution des médicaments à usage humain devrait avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique. Toutefois, ce but devrait être atteint par des moyens qui n'entravent pas le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de médicaments au sein de la Communauté.

(5) Le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments <sup>(5)</sup> prévoyait à son article 71 que, dans un délai de six ans à compter de son entrée en vigueur, la Commission publie un rapport général sur l'expérience acquise sur la base du fonctionnement des procédures d'autorisation de mise sur le marché établies par ledit règlement et par d'autres dispositions de la législation communautaire.

(6) À la lumière du rapport de la Commission sur l'expérience acquise, il s'est avéré nécessaire d'améliorer le fonctionnement des procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments dans la Communauté.

(7) Il y a lieu, notamment du fait des progrès scientifiques et techniques, de clarifier les définitions et le champ d'application de la directive 2001/83/CE de manière à assurer un niveau élevé d'exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments à usage humain. Afin de prendre en compte, d'une part, l'émergence de nouvelles thérapies et, d'autre part, le nombre croissant de produits dits «frontière» entre le secteur des médicaments et les autres secteurs, il convient de modifier la définition du médicament pour éviter, lorsqu'un produit répond pleinement à la définition du médicament, mais pourrait aussi répondre à la définition d'autres produits réglementés, que subsiste un doute sur la législation applicable. Cette définition devrait spécifier le type d'action que peut exercer le médicament sur les fonctions physiologiques. Cette énumération d'actions permettra en outre d'inclure des médicaments tels que les thérapies géniques, les produits radiopharmaceutiques ainsi que certains médicaments à usage local. Par ailleurs, compte tenu des caractéristiques de la législation pharmaceutique, il y a lieu de prévoir que celle-ci sera d'application. Dans le même esprit de clarification, il est nécessaire, lorsqu'un produit donné répond à la définition du médicament, mais pourrait aussi répondre à celle d'autres produits réglementés, de préciser les dispositions applicables en cas de doute et afin de garantir la sécurité

<sup>(1)</sup> JO C 75 E du 26.3.2002, p. 216 et JO ... (non encore paru).

<sup>(2)</sup> JO C 61 du 14.3.2003, p. 1.

<sup>(3)</sup> Avis du Parlement européen du 23 octobre 2002 (JO C 300 E du 11.12.2003, p. 353), position commune du Conseil du 29 septembre 2003 (JO C 297 E du 9.12.2003, p. 41), position du Parlement européen du 17 décembre 2003 (non encore parue au Journal officiel) et décision du Conseil du 11 mars 2004.

<sup>(4)</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2003/63/CE de la Commission (JO L 159 du 27.6.2003, p. 46).

<sup>(5)</sup> JO L 214 du 21.8.1993, p. 1. Règlement abrogé par le règlement (CE) n° 726/2004 (voir page 1 du présent Journal officiel).

juridique. Lorsqu'un produit répond de façon évidente à la définition d'autres catégories de produits, notamment les denrées alimentaires, les compléments alimentaires, les dispositifs médicaux, les biocides ou les produits cosmétiques, la présente directive n'est pas applicable. Il convient également d'améliorer la cohérence de la terminologie de la législation pharmaceutique.

- (8) Dans la mesure où il est proposé de modifier le champ d'application de la procédure centralisée, il y a lieu de supprimer la possibilité d'opter pour la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée en ce qui concerne les médicaments orphelins ainsi que les médicaments contenant de nouvelles substances actives et dont l'indication thérapeutique est le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise, du cancer, d'une maladie neurodégénérative ou du diabète. Quatre ans après la date d'entrée en vigueur du règlement (CE) n° 726/2004 <sup>(1)</sup>, il ne devrait plus être possible d'opter pour la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée en ce qui concerne les médicaments qui contiennent de nouvelles substances actives et dont l'indication thérapeutique est le traitement des maladies auto-immunes et des autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales.
- (9) En revanche, dans le cas de médicaments génériques pour lesquels le médicament de référence a obtenu une autorisation de mise sur le marché par la procédure centralisée, les demandeurs de l'autorisation de mise sur le marché devraient pouvoir choisir l'une ou l'autre des deux procédures, sous certaines conditions. De même, la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée devrait être accessible de façon optionnelle pour les médicaments qui représentent une innovation thérapeutique ou qui apportent un bénéfice pour la société ou pour les patients.
- (10) Afin d'accroître la disponibilité des médicaments, en particulier sur les marchés de petite taille, lorsqu'un demandeur ne demande pas d'autorisation pour un médicament dans un État membre donné, dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, ledit État membre devrait avoir la possibilité, pour des motifs de santé publique justifiés, d'autoriser la mise sur le marché du médicament concerné.
- (11) L'évaluation du fonctionnement des procédures d'autorisation de mise sur le marché a fait apparaître la nécessité de réviser tout particulièrement la procédure de reconnaissance mutuelle afin de renforcer la possibilité de coopération entre États membres. Il y a lieu de formaliser ce processus de coopération en instituant un groupe de coordination de cette procédure et en définissant son fonctionnement afin de régler les désaccords dans le cadre d'une procédure décentralisée révisée.
- (12) En matière de saisines, l'expérience acquise fait apparaître la nécessité d'une procédure appropriée, notamment dans le cas des saisines portant sur l'ensemble

d'une classe thérapeutique ou sur l'ensemble des médicaments contenant la même substance active.

- (13) Il est nécessaire de faire en sorte que les exigences éthiques établies par la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain <sup>(2)</sup> sont applicables à tous les médicaments autorisés dans la Communauté. En ce qui concerne, en particulier, les essais cliniques effectués en dehors de la Communauté pour des médicaments destinés à être autorisés dans la Communauté, il convient de vérifier, lors de l'examen de la demande d'autorisation, si ces essais ont été réalisés conformément aux principes de bonnes pratiques cliniques et à des exigences éthiques équivalentes aux dispositions de ladite directive.
- (14) Étant donné que les médicaments génériques constituent une part importante du marché des médicaments, il convient, à la lumière de l'expérience acquise, de faciliter leur accès au marché communautaire. En outre, la période de protection des données relatives aux essais précliniques et cliniques devrait être harmonisée.
- (15) Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques. Lorsqu'un médicament biologique ne remplit pas toutes les conditions pour être considéré comme un médicament générique, les résultats d'essais appropriés devraient être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux.
- (16) Les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité devraient permettre l'évaluation du rapport bénéfice/risque de tout médicament aussi bien lors de sa mise sur le marché qu'à tout autre moment que l'autorité compétente juge approprié. À cet égard, il s'avère nécessaire d'harmoniser et d'adapter les critères de refus, de suspension et de retrait des autorisations de mise sur le marché.
- (17) Une autorisation de mise sur le marché devrait être renouvelée une fois cinq ans après sa délivrance. Elle devrait alors normalement devenir valable sans limitation de durée. Par ailleurs, toute autorisation non utilisée durant trois années consécutives, c'est-à-dire n'ayant pas donné lieu à la mise sur le marché effective du médicament dans les États membres concernés durant cette période, devrait être considérée comme caduque afin, notamment, d'éviter la charge administrative liée au maintien de telles autorisations. Toutefois, il y a lieu de faire des dérogations à cette règle lorsqu'elles sont justifiées pour des motifs de santé publique.

<sup>(1)</sup> Voir page 1 du présent Journal officiel.

<sup>(2)</sup> JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

- (18) L'impact environnemental devrait être étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter devraient être envisagées. Pour autant, cet impact ne devrait pas être un critère de refus d'autorisation de mise sur le marché.
- (19) Il convient de garantir la qualité des médicaments à usage humain fabriqués ou disponibles dans la Communauté, en exigeant que les substances actives qui entrent dans leur composition soient conformes aux principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication. Il s'avère nécessaire de renforcer les dispositions communautaires relatives aux inspections et de mettre en place un registre communautaire portant sur les résultats de ces inspections.
- (20) La pharmacovigilance et, d'une manière plus globale, la surveillance du marché et les sanctions en cas de non-respect des dispositions devraient être renforcées. Dans le domaine de la pharmacovigilance, il y a lieu de prendre en compte les facilités offertes par les nouvelles technologies de l'information pour améliorer les échanges entre États membres.
- (21) Dans le cadre du bon usage du médicament, il convient d'adapter la réglementation sur l'emballage afin de prendre en compte l'expérience acquise.
- (22) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre de la présente directive en conformité avec la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission <sup>(1)</sup>.
- (23) Il y a lieu de modifier la directive 2001/83/CE en conséquence,

ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

*Article premier*

La directive 2001/83/CE est modifiée comme suit:

1) L'article 1<sup>er</sup> est modifié comme suit:

a) le point 1) est supprimé;

b) le point 2) est remplacé par le texte suivant:

«2) *médicament*:

- 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;»

c) le point 5) est remplacé par le texte suivant:

«5) *médicament homéopathique*:

tout médicament obtenu à partir de substances appelées 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. Un médicament homéopathique peut contenir plusieurs principes;»

d) le titre du point 8) est remplacé par le suivant: «trousse»;

e) le point suivant est ajouté:

«18 bis) *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;»

f) le point 20) est remplacé par le texte suivant:

«20) *nom du médicament*:

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

g) le point 26) est remplacé par le texte suivant: (ne concerne que la version portugaise);

h) le point 27) est remplacé par le texte suivant:

«27) *Agence*:

l'Agence européenne des médicaments instituée par le règlement (CE) n° 726/2004 (\*);

<sup>(1)</sup> JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

(\*) JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.»;

i) le point 28) est remplacé par les points suivants:

«28) *risques liés à l'utilisation du médicament:*

— tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament;

— tout risque d'effets indésirables sur l'environnement;

28 bis) *rapport bénéfice/risque:*

l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 28), premier tiret.»;

2) L'article 2 est remplacé par le texte suivant:

«Article 2

1. La présente directive s'applique aux médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les États membres et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel.

2. En cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un "médicament" et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent.

3. Nonobstant le paragraphe 1 et l'article 3, point 4), le titre IV de la présente directive s'applique aux médicaments exclusivement destinés à l'exportation et aux produits intermédiaires.»;

3) L'article 3 est modifié comme suit:

a) le point 2) est remplacé par le texte suivant: (ne concerne que la version anglaise);

b) le point 3) est remplacé par le texte suivant:

«3. aux médicaments destinés aux essais de recherche et de développement, sans préjudice des dispositions de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application

de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (\*).

(\*) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.»;

c) le point 6) est remplacé par le texte suivant:

«6) au sang total, au plasma, aux cellules sanguines d'origine humaine, à l'exception du plasma dans la production duquel intervient un processus industriel.»;

4) L'article 5 est remplacé par le texte suivant:

«Article 5

1. Un État membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe.

2. Les États membres peuvent autoriser temporairement la distribution d'un médicament non autorisé en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages.

3. Sans préjudice du paragraphe 1, les États membres établissent des dispositions visant à garantir que 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 autorisées ou de l'utilisation d'un médicament non autorisé, lorsque cette utilisation est recommandée ou exigée par une autorité compétente en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages. Ces dispositions s'appliquent indépendamment du fait qu'une autorisation, nationale ou communautaire, ait été accordée ou non.

4. La responsabilité du fait des produits défectueux, prévue par la directive 85/374/CEE du Conseil du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux (\*), n'est pas affecté par le paragraphe 3.

(\*) JO L 210 du 7.8.1985, p. 29. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 1999/34/CE du Parlement européen et du Conseil (JO L 141 du 4.6.1999, p. 20);

- 5) L'article 6 est modifié comme suit:
- a) au paragraphe 1, l'alinéa suivant est ajouté:
- «Lorsqu'un médicament a obtenu une première autorisation de mise sur le marché conformément au premier alinéa, tout dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une autorisation conformément au premier alinéa ou être inclus dans l'autorisation de mise sur le marché initiale. Toutes ces autorisations de mise sur le marché sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale, notamment aux fins de l'application de l'article 10, paragraphe 1.»;
- b) le paragraphe suivant est inséré:
- «1 bis) Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est responsable de la mise sur le marché du médicament. La désignation d'un représentant n'exonère pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de sa responsabilité juridique.»;
- c) au paragraphe 2, les mots «trousses de radionucléides» sont remplacés par le mot «trousses»;
- 6) À l'article 7, les mots «trousses de radionucléides» sont remplacés par le mot «trousses»;
- 7) À l'article 8, le paragraphe 3 est modifié comme suit:
- a) les points b) et c) sont remplacés par le texte suivant:
- «b) nom du médicament;
- c) composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament comprenant la mention de sa dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'OMS quand la DCI du médicament existe, ou la mention de la dénomination chimique.»;
- b) le point suivant est inséré:
- «c bis) évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées.»;
- c) les points g), h), i) et j) sont remplacés par les points suivants:
- «g) 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;
- h) description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant;
- i) résultat des essais:
- pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques),
  - précliniques (toxicologiques et pharmacologiques),
  - cliniques;
- i bis) description détaillée du système de pharmacovigilance et, le cas échéant, de gestion du risque que le demandeur mettra en place;
- i ter) une déclaration attestant que les essais cliniques effectués en dehors de l'Union européenne répondent aux exigences éthiques de la directive 2001/20/CE;
- j) un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 11, une maquette de l'emballage extérieur comportant les mentions prévues à l'article 54 et du conditionnement primaire du médicament comportant les mentions prévues à l'article 55 ainsi que la notice conformément à l'article 59.»;
- d) les points suivants sont ajoutés:
- «m) une copie de toute désignation du médicament en tant que médicament orphelin au sens du règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (\*), accompagnée d'une copie de l'avis correspondant de l'Agence;
- n) la preuve que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance, et des moyens nécessaires pour notifier tout effet indésirable suspecté se produisant soit dans la Communauté, soit dans un pays tiers;

(\*) JO L 18 du 22.1.2000, p. 1.»;

e) l'alinéa suivant est ajouté:

«Les documents et renseignements relatifs aux résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques visés au premier alinéa, point i), doivent être accompagnés de résumés détaillés établis conformément à l'article 12.»;

8) L'article 10 est remplacé par le texte suivant:

«Article 10

1. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 6 depuis au moins huit ans dans un État membre ou dans la Communauté.

Un médicament générique autorisé en vertu de la présente disposition ne peut être commercialisé avant le terme de la période de dix ans suivant l'autorisation initiale du médicament de référence.

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

La période de dix ans visée au deuxième alinéa est portée à onze ans au maximum si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes.

2. Aux fins du présent article, on entend par:

a) "médicament de référence", un médicament autorisé au sens de l'article 6, conformément à l'article 8;

b) "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 et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate

sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables.

3. Lorsque le médicament ne répond pas à la définition du médicament générique visée au paragraphe 2, point b), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés sont fournis.

4. Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'annexe I et les lignes directrices détaillées y afférentes. Les résultats d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis.

5. Outre les dispositions énoncées au paragraphe 1, lorsque est présentée une demande concernant une nouvelle indication pour une substance bien établie, une période non cumulative d'exclusivité des données d'un an est octroyée pour autant que des études précliniques ou cliniques significatives aient été effectuées en ce qui concerne la nouvelle indication.

6. La réalisation des études et des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1, 2, 3 et 4 et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraire aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de protection pour les médicaments.»;

9) Les articles suivants sont insérés:

«Article 10 bis

Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que les substances actives du médicament sont d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans la Communauté et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité en vertu des conditions prévues à l'annexe I. Dans ce cas, les résultats de ces essais sont remplacés par une documentation bibliographique scientifique appropriée.

*Article 10 ter*

En ce qui concerne un médicament contenant des substances actives entrant dans la composition de médicaments autorisés, mais qui n'ont pas encore été associées dans un but thérapeutique, les résultats des nouveaux essais précliniques et cliniques relatifs à l'association de ces substances sont fournis conformément à l'article 8, paragraphe 3, point i), sans qu'il soit nécessaire de fournir la documentation scientifique relative à chaque substance active individuelle.

*Article 10 quater*

Après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation peut consentir à ce qu'il soit fait recours à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique figurant au dossier du médicament en vue de l'examen d'une demande subséquente relative à d'autres médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique.»;

10) L'article 11 est remplacé par le texte suivant:

## «Article 11

Le résumé des caractéristiques du produit comporte, dans cet ordre, les renseignements suivants:

1. nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique;
2. composition qualitative et quantitative en substances actives et en composants de l'excipient, dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament. Sont employées les dénominations communes ou les dénominations chimiques;
3. forme pharmaceutique;
4. informations cliniques:
  - 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;
- 4.6. utilisation en cas de grossesse et d'allaitement;
- 4.7. effets sur la capacité de conduite et d'usage de machines;
- 4.8. effets indésirables;
- 4.9. surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes);
5. propriétés pharmacologiques:
  - 5.1. propriétés pharmacodynamiques;
  - 5.2. propriétés pharmacocinétiques;
  - 5.3. données de sécurité précliniques;
6. informations pharmaceutiques:
  - 6.1. liste des excipients;
  - 6.2. incompatibilités majeures;
  - 6.3. durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois;
  - 6.4. précautions particulières de conservation;
  - 6.5. nature et contenu du conditionnement primaire;
  - 6.6. précautions particulières d'élimination des médicaments utilisés ou des déchets dérivés de ces médicaments, s'il y a lieu;
7. titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
8. numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché;
9. date de première autorisation ou de renouvellement de l'autorisation;
10. date de mise à jour du texte;
11. pour les médicaments radiopharmaceutiques, détails complets sur la dosimétrie interne des rayonnements;
12. pour les médicaments radiopharmaceutiques, instructions supplémentaires détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant, période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues.

Pour les autorisations au titre de l'article 10, ne doivent pas être incluses les parties du résumé des caractéristiques du produit d'un médicament de référence renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui étaient encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament générique a été mis sur le marché.»

11) L'article 12 est remplacé par le texte suivant:

«Article 12

1. Le demandeur veille à ce que les résumés détaillés visés à l'article 8, paragraphe 3, dernier alinéa, soient établis et signés par des personnes possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires, mentionnées dans un bref *curriculum vitae*, avant d'être présentés aux autorités compétentes.

2. Les personnes possédant les qualifications techniques ou professionnelles visées au paragraphe 1 justifient le recours éventuel à la documentation bibliographique scientifique visée à l'article 10 *bis*, conformément aux conditions prévues par l'annexe I.

3. Le résumé détaillé fait partie du dossier que le demandeur présente aux autorités compétentes.»

12) L'article 13 est remplacé par le texte suivant:

«Article 13

1. Les États membres veillent à ce que les médicaments homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté soient enregistrés ou autorisés conformément aux articles 14, 15 et 16, sauf lorsque ces médicaments sont couverts par un enregistrement ou par une autorisation accordés conformément à la législation nationale jusqu'au 31 décembre 1993. Pour les enregistrements, l'article 28 et l'article 29, paragraphes 1 à 3, s'appliquent.

2. Les États membres mettent en place une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques visés à l'article 14.»

13) L'article 14 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, le deuxième alinéa suivant est inséré:

«Si de nouvelles connaissances scientifiques le justifient, la Commission peut adapter les dispositions du premier alinéa, troisième tiret, conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.»

b) le paragraphe 3 est supprimé;

14) L'article 15 est modifié comme suit:

a) le deuxième tiret est remplacé par le texte suivant:

«— dossier décrivant l'obtention et le contrôle de la (des) souche(s) et justifiant leur usage homéopatique, sur la base d'une bibliographie adéquate,»;

b) le sixième tiret est remplacé par le texte suivant:

«— une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire des médicaments à enregistrer,»;

15) L'article 16 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, les termes «aux articles 8, 10 et 11» sont remplacés par les termes «à l'article 8 et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* et 11»;

b) au paragraphe 2, les termes «toxicologiques, pharmacologiques» sont remplacés par le terme «précliniques»;

16) Les articles 17 et 18 sont remplacés par le texte suivant:

«Article 17

1. 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 un délai maximal de deux-cent-dix jours après la présentation d'une demande valide.

Les demandes d'une autorisation de mise sur le marché pour un même médicament dans plus d'un État membre, sont introduites conformément aux articles 27 à 39.

2. Lorsqu'un État membre constate qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un même médicament est déjà examinée dans un autre État membre, l'État membre concerné refuse de procéder à l'évaluation de la demande et informe le demandeur que les articles 27 à 39 s'appliquent.

Article 18

Lorsqu'un État membre est informé, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point l), qu'un autre État membre a autorisé un médicament qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre concerné, il refuse la demande si celle-ci n'a pas été introduite conformément aux articles 27 à 39.»

17) L'article 19 est modifié comme suit:

- a) dans la phrase liminaire, les termes «de l'article 8 et de l'article 10, paragraphe 1» sont remplacés par les termes «de l'article 8 et des articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater»;
  - b) au point 1), les termes «à l'article 8 et à l'article 10, paragraphe 1» sont remplacés par les termes «à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater»;
  - c) au point 2), les termes «d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire désigné à cet effet» sont remplacés par les termes «d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre»;
  - d) au point 3), les termes «à l'article 8, paragraphe 3, et à l'article 10, paragraphe 1» sont remplacés par les termes «à l'article 8, paragraphe 3, et aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater»;
- 18) À l'article 20, point b), les termes «cas exceptionnels et justifiés» sont remplacés par les termes «cas justifiés»;
- 19) À l'article 21, les paragraphes 3 et 4 sont remplacés par le texte suivant:

«3. Les autorités compétentes rendent sans retard l'autorisation de mise sur le marché publiquement accessible, accompagnée du résumé des caractéristiques du produit pour chaque médicament qu'elles ont autorisé.

4. Les autorités compétentes rédigent un rapport d'évaluation et des commentaires sur le dossier quant aux résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques du médicament concerné. Le rapport d'évaluation est mis à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament concerné deviennent disponibles.

Les autorités compétentes mettent sans retard à la disposition du public le rapport d'évaluation et les raisons justifiant leur avis, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale. Les motifs sont indiqués séparément pour chaque indication demandée.»;

20) L'article 22 est remplacé par le texte suivant:

«Article 22

Dans des circonstances exceptionnelles et après concertation avec le demandeur, l'autorisation peut être octroyée sous réserve de l'obligation faite au demandeur de remplir certaines conditions, concernant notamment la sécurité du

médicament, la notification aux autorités compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre. Cette autorisation ne peut être octroyée que pour des raisons objectives et vérifiables et doit reposer sur l'un des motifs énoncés à l'annexe I. Le maintien de l'autorisation est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions. La liste de ces conditions est immédiatement rendue accessible au public, ainsi que les délais et les dates d'exécution.»;

21) À l'article 23, les alinéas suivants sont ajoutés:

«Le titulaire de l'autorisation communique immédiatement à l'autorité compétente toute information nouvelle qui pourrait entraîner une modification des renseignements ou des documents visés à l'article 8, paragraphe 3, aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 11, ou à l'article 32, paragraphe 5, ou à l'annexe I.

En particulier, il communique immédiatement à l'autorité compétente toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament à usage humain est mis sur le marché et toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament à usage humain concerné.

Afin que le rapport bénéfice/risque puisse être évalué en permanence, l'autorité compétente peut à tout moment demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de transmettre des données démontrant que le rapport bénéfice/risque demeure favorable.»;

22) L'article suivant est inséré:

«Article 23 bis

Après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, son titulaire informe l'autorité compétente de l'État membre qui l'a délivrée de la date de la mise sur le marché effective du médicament à usage humain dans cet État membre, en tenant compte des différentes présentations autorisées.

Le titulaire prévient également l'autorité compétente si le médicament n'est plus mis sur le marché dans l'État membre concerné, de manière provisoire ou définitive. Cette notification doit avoir lieu, hormis dans des circonstances exceptionnelles, au plus tard deux mois avant l'interruption de la mise sur le marché du médicament.

À la demande de l'autorité compétente, en particulier dans le cadre de la pharmacovigilance, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lui communique toutes les informations relatives au volume des ventes effectuées et toute information qu'il détient en relation avec le volume des prescriptions.»;

23) L'article 24 est remplacé par le texte suivant:

«Article 24

1. Sans préjudice des paragraphes 4 et 5, l'autorisation de mise sur le marché est valable pendant cinq ans.

2. L'autorisation de mise sur le marché peut être renouvelée au terme des cinq ans sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par l'autorité compétente de l'État membre qui délivre l'autorisation.

À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit à l'autorité compétente une version consolidée du dossier en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, y compris toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, au moins six mois avant que l'autorisation de mise sur le marché n'expire conformément au paragraphe 1.

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

4. Toute autorisation qui, dans les trois années qui suivent sa délivrance, n'est pas suivie d'une mise sur le marché effective du médicament autorisé dans l'État membre qui l'a délivrée devient caduque.

5. Lorsqu'un médicament autorisé, précédemment mis sur le marché dans l'État membre qui l'a autorisé, n'est plus effectivement sur le marché de cet État membre pendant trois années consécutives, l'autorisation délivrée pour ce médicament devient caduque.

6. L'autorité compétente peut, dans des circonstances exceptionnelles et pour des raisons de santé publique, accorder des dérogations aux paragraphes 4 et 5. Ces dérogations doivent être dûment justifiées.»

24) L'article 26 est remplacé par le texte suivant:

«Article 26

1. L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater, il apparaît que:

a) le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme favorable; ou que

b) l'effet thérapeutique du médicament est insuffisamment démontré par le demandeur; ou que

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

2. L'autorisation est également refusée si les renseignements ou les documents présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater.

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

25) Au titre III, l'intitulé du chapitre 4 est remplacé par le texte suivant:

«CHAPITRE 4

**Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée»;**

26) Les articles 27 à 32 sont remplacés par le texte suivant:

«Article 27

1. Il est institué un groupe de coordination en vue d'examiner toute question relative à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans deux États membres ou plus, selon les procédures prévues au présent chapitre. L'Agence assure le secrétariat de ce groupe de coordination.

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

3. Le groupe de coordination établit son règlement intérieur, qui entre en vigueur après avis favorable de la Commission. Ce règlement intérieur est rendu public.

Article 28

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans plus d'un État membre, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique dans ces États membres. Le dossier comprend les renseignements et les documents visés à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater et 11. Les documents joints contiennent une liste des États membres concernés par la demande.

Le demandeur demande à l'un des États membres d'agir en qualité d'"État membre de référence" et de préparer un rapport d'évaluation concernant le médicament, conformément aux paragraphes 2 ou 3.

2. Si le médicament a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, les États membres concernés reconnaissent l'autorisation de mise sur le marché octroyée par l'État membre de référence. À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché demande à l'État membre de référence, soit de préparer un rapport d'évaluation du médicament, soit, si nécessaire, de mettre à jour tout rapport d'évaluation existant. L'État membre de référence prépare ou met à jour le rapport d'évaluation dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande valide. Le rapport d'évaluation ainsi que le résumé approuvé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice sont transmis aux États membres concernés et au demandeur.

3. Si le médicament n'a pas reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, le demandeur demande à l'État membre de référence de préparer un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit et un projet d'étiquetage et de notice. L'État membre de référence élabore ces projets de documents dans un délai de cent-vingt jours à compter de la réception de la demande valide et les transmet aux États membres concernés et au demandeur.

4. Dans les quatre-vingt-dix jours qui suivent la réception des documents visés aux paragraphes 2 et 3, les États membres concernés approuvent le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice, et en informent l'État membre de référence. Ce dernier constate l'accord général, clôt la procédure et en informe le demandeur.

5. Chaque État membre dans lequel une demande a été introduite conformément au paragraphe 1 adopte une décision en conformité avec le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage et la notice tels qu'approuvés, dans un délai de trente jours à compter de la constatation de l'accord.

#### Article 29

1. Si, dans le délai visé à l'article 28, paragraphe 4, un État membre ne peut approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, il motive sa position de manière détaillée et communique ses raisons à l'État membre de référence, aux autres États membres concernés et au demandeur. Les éléments du désaccord sont immédiatement communiqués au groupe de coordination.

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

3. Au sein du groupe de coordination, tous les États membres visés au paragraphe 1 déploient tous leurs efforts pour parvenir à un accord sur les mesures à prendre. Ils offrent au demandeur la possibilité de faire connaître son point de vue oralement ou par écrit. Si, dans un délai de soixante jours à compter de la communication des éléments de désaccord, les États membres parviennent à un accord, l'État membre de référence constate l'accord, clôt la procédure et en informe le demandeur. L'article 28, paragraphe 5, s'applique.

4. Si, dans le délai de soixante jours visé au paragraphe 4, les États membres ne sont pas parvenus à un accord, l'Agence est immédiatement informée en vue de l'application de la procédure prévue aux articles 32, 33 et 34. Une description détaillée des questions sur lesquelles l'accord n'a pu se faire et les raisons du désaccord sont fournies à l'Agence. Une copie est envoyée au demandeur.

5. Dès que le demandeur est informé que la question a été soumise à l'Agence, il transmet immédiatement à celle-ci une copie des renseignements et des documents visés à l'article 28, paragraphe 1, premier alinéa.

6. Dans le cas visé au paragraphe 3, les États membres qui ont approuvé le rapport d'évaluation, le projet de résumé des caractéristiques du produit ainsi que 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 32. Dans ce cas, l'autorisation est octroyée sans préjudice de l'issue de cette procédure.

#### Article 30

1. Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater et 11, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, la suspension de celle-ci ou son retrait, un État membre, la Commission, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité des médicaments à usage humain, ci-après dénommé "comité", pour application de la procédure visée aux articles 32, 33 et 34.

2. Afin de promouvoir l'harmonisation des médicaments autorisés dans la Communauté, les États membres transmettent chaque année au groupe de coordination une liste de médicaments pour lesquels un résumé harmonisé des caractéristiques du produit devrait être élaboré.

Le groupe de coordination arrête une liste en tenant compte des propositions soumises par tous les États membres et la transmet à la Commission.

La Commission ou un État membre, en accord avec l'Agence et en tenant compte des opinions des parties intéressées, peuvent soumettre ces médicaments au comité conformément au paragraphe 1.

#### Article 31

1. Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les États membres, la Commission ou le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché saisissent le comité pour application de la procédure prévue aux articles 32, 33 et 34 avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire, notamment pour tenir compte des informations recueillies conformément au titre IX.

L'État membre concerné ou la Commission identifient clairement la question soumise au comité pour avis et en informent le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les États membres et le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

2. Si la saisine du comité concerne une série de médicaments ou une classe thérapeutique, l'Agence peut limiter la procédure à certaines parties spécifiques de l'autorisation.

Dans ce cas, l'article 35 ne s'applique à ces médicaments que s'ils sont couverts par les procédures d'autorisation de mise sur le marché visées dans le présent chapitre.

#### Article 32

1. Lorsqu'il est fait référence à la procédure prévue au présent article, le comité délibère et émet un avis motivé sur la question soulevée dans les soixante jours qui suivent la date à laquelle la question lui a été soumise.

Toutefois, dans les cas soumis au comité conformément aux articles 30 et 31, ce délai peut être prorogé par le comité pour une durée supplémentaire pouvant aller jusqu'à quatre-vingt-dix jours, en tenant compte des opinions des demandeurs ou des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernés.

En cas d'urgence, et sur proposition de son président, le comité peut décider d'un délai plus court.

2. Afin d'examiner la question, le comité désigne l'un de ses membres comme rapporteur. Le comité peut également désigner des experts indépendants pour le conseiller sur des sujets spécifiques. Lorsqu'il désigne ces experts, le

comité définit leurs tâches et fixe une date limite pour la réalisation de celles-ci.

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

L'avis du comité est accompagné d'un projet de résumé des caractéristiques du produit et d'un projet d'étiquetage et de notice.

En cas de besoin, le comité peut inviter toute autre personne à lui fournir des renseignements sur la question qui lui est soumise.

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

4. L'Agence informe immédiatement le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lorsque, de l'avis du comité:

- a) la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation, ou
- b) le résumé des caractéristiques du produit, proposé par le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché selon l'article 11, devrait être modifié, ou
- c) l'autorisation devrait être soumise à certaines conditions, eu égard aux conditions jugées essentielles pour un usage sûr et efficace du médicament, y compris la pharmacovigilance, ou
- d) une autorisation de mise sur le marché devrait être suspendue, modifiée ou retirée.

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

Dans les soixante jours suivant la réception des motifs de la demande, le comité réexamine son avis conformément à l'article 62, paragraphe 1, quatrième alinéa, du règlement (CEE) n° 726/2004. Les conclusions rendues sur la demande sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 5 du présent article.

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

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

- a) un projet de résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 11;
- b) les conditions auxquelles l'autorisation est soumise au sens du paragraphe 4, point c);
- c) le détail de toutes conditions ou restrictions recommandées à l'égard de l'usage sûr et efficace du médicament concerné;
- d) les projets d'étiquetage et de notice.»;

27) L'article 33 est modifié comme suit:

- a) au premier alinéa, le terme «trente» est remplacé par le terme «quinze»;
- b) au deuxième alinéa, les termes «à l'article 32, paragraphe 5, points a) et b)» sont remplacés par les termes «à l'article 32, paragraphe 5, deuxième alinéa.»;
- c) au quatrième alinéa, après le terme «demandeur», les termes «ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché» sont ajoutés;

28) L'article 34 est remplacé par le texte suivant:

«Article 34

1. La Commission arrête une décision définitive conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 3, et dans les quinze jours qui suivent la fin de celle-ci.

2. Le règlement intérieur du comité permanent institué à l'article 121, paragraphe 1, est adapté afin de tenir compte des tâches qui lui sont attribuées par le présent chapitre.

Ces adaptations prévoient que:

- a) sauf dans le cas prévu à l'article 33, troisième alinéa, le comité permanent émet son avis par écrit,
- b) les États membres disposent d'un délai de vingt-deux jours pour communiquer à la Commission leurs observations écrites au sujet du projet de décision. Toutefois, si une décision doit être arrêtée d'urgence, un délai plus court peut être fixé par le président en fonction du degré d'urgence. Ce délai ne peut être inférieur à cinq jours, sauf dans des circonstances exceptionnelles;

c) les États membres ont la faculté de demander par écrit que le projet de décision soit examiné par le comité permanent réuni en séance plénière.

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

Les dispositions nécessaires à la mise en œuvre du présent paragraphe sont arrêtées par la Commission conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.

3. La décision visée au paragraphe 1 est adressée à tous les États membres et communiquée pour information au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou au demandeur. Les États membres concernés et l'État membre de référence octroient ou retirent l'autorisation de mise sur le marché ou apportent toute modification aux termes de cette autorisation qui peut être nécessaire pour la mettre en conformité avec la décision dans les trente jours suivant sa notification et y font référence. Ils en informent la Commission et l'Agence.»;

29) À l'article 35, paragraphe 1, le troisième alinéa est supprimé;

30) À l'article 38, le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:

«2. Au moins tous les dix ans, la Commission publie un rapport sur l'expérience acquise sur la base des procédures décrites dans le présent chapitre et propose toutes les modifications qui peuvent s'avérer nécessaires pour améliorer ces procédures. La Commission transmet ce rapport au Parlement européen et au Conseil.»;

31) L'article 39 est remplacé par le texte suivant:

«Article 39

L'article 29, paragraphes 4, 5 et 6, et les articles 30 à 34 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 14.

Les articles 28 à 34 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 16, paragraphe 2.»;

32) À l'article 40, le paragraphe suivant est ajouté:

«4. Les États membres transmettent à l'Agence une copie de l'autorisation visée au paragraphe 1. L'Agence enregistre ces informations dans la banque de données communautaires visée à l'article 111, paragraphe 6.»;

33) À l'article 46, le point f) est remplacé par le texte suivant:

«f) de respecter les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments et d'utiliser seulement en tant que matières premières des substances actives fabriquées conformément aux lignes directrices détaillées relatives aux bonnes pratiques de fabrication des matières premières.

Le présent point est également applicable à certains excipients, dont la liste et les conditions spécifiques d'application sont arrêtées par une directive adoptée par la Commission conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.»

34) L'article suivant est inséré:

«Article 46 bis

1. Aux fins de la présente directive, la fabrication de substances actives utilisées comme matières premières comprend la fabrication complète ou partielle et l'importation d'une substance active utilisée comme matière première, telle que définie à l'annexe I, partie I, point 3.2.1.1 b), ainsi que les divers procédés de division, conditionnement ou présentation préalables à son incorporation dans un médicament, y compris le reconditionnement ou le réétiquetage, tels qu'effectués par un distributeur de matières premières.

2. Toute modification nécessaire pour l'adaptation du paragraphe 1 aux progrès scientifiques et techniques est arrêtée conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.»

35) À l'article 47, les alinéas suivants sont ajoutés:

«Les principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives utilisées comme matières premières visés à l'article 46, point f), sont adoptés sous la forme de lignes directrices détaillées.

La Commission publie également des lignes directrices sur la forme et le contenu de l'autorisation visée à l'article 40, paragraphe 1, sur les rapports visés à l'article 111, paragraphe 3, ainsi que sur la forme et le contenu du certificat de bonnes pratiques de fabrication visé à l'article 111, paragraphe 5.»

36) À l'article 49, paragraphe 1, le terme «minimales» est supprimé;

37) Dans la version anglaise, à l'article 49, paragraphe 2, quatrième alinéa, premier tiret, les termes «Applied physics» sont remplacés par les termes «Experimental physics»;

38) À l'article 50, paragraphe 1, les termes «dans cet État» sont remplacés par les termes «au sein de la Communauté»;

39) À l'article 51, paragraphe 1, le point b) est remplacé par le texte suivant:

«b) dans le cas de médicaments en provenance de pays tiers, même si la fabrication a été effectuée dans la Communauté, 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 dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.»

40) L'article 54 est modifié comme suit:

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

«a) le nom du médicament suivi de son dosage et de sa forme pharmaceutique et, le cas échéant, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes); lorsque le médicament contient jusqu'à trois substances actives, la dénomination commune internationale (DCI) ou, si celle-ci n'existe pas, la dénomination commune.»;

b) au point d), les termes «lignes directrices» sont remplacés par les termes «indications détaillées»;

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

«e) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration. Un espace est prévu pour indiquer la posologie prescrite.»;

d) le point f) est remplacé par le texte suivant:

«f) une mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée et de la vue des enfants.»;

e) le point j) est remplacé par le texte suivant:

«j) les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments, le cas échéant, ainsi qu'une référence à tout système de collecte approprié mis en place.»;

f) le point k) est remplacé par le texte suivant:

«k) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom du représentant du titulaire désigné par ce dernier.»;

g) le point n) est remplacé par le texte suivant:

«n) pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication d'utilisation.»;

41) L'article 55 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, les termes «aux articles 54 et 62» sont remplacés par les termes «à l'article 54»;

b) au paragraphe 2, le premier tiret est remplacé par le texte suivant:

«— le nom du médicament tel que prévu à l'article 54, point a),»;

c) au paragraphe 3, le premier tiret est remplacé par le texte suivant:

«— le nom du médicament tel que prévu à l'article 54, point a), et, si nécessaire, la voie d'administration,»;

42) L'article suivant est inséré:

«Article 56 bis

Le nom du médicament visé à l'article 54, point a), doit également figurer en braille sur l'emballage. Le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que la notice d'information soit disponible, sur demande des organisations de patients, dans des formats appropriés pour les aveugles et les mal-voyants.»;

43) À l'article 57, l'alinéa suivant est ajouté:

«En ce qui concerne les médicaments autorisés conformément au règlement (CE) n° 726/2004, les États membres respectent, lorsqu'ils appliquent le présent article, les indications détaillées visées à l'article 65 de la présente directive.»;

44) L'article 59 est remplacé par le texte suivant:

«Article 59

1. La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit; elle doit comporter, dans cet ordre:

a) pour l'identification du médicament:

i) le nom du médicament suivie du dosage et de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes); la dénomination commune doit figurer lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et que sa dénomination est un nom de fantaisie;

ii) la catégorie pharmaco-thérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient;

b) les indications thérapeutiques;

c) une liste des informations nécessaires avant la prise du médicament:

i) contre-indications;

ii) précautions d'emploi appropriées;

iii) interactions médicamenteuses et autres interactions (par exemple alcool, tabac, aliments), susceptibles d'affecter l'action du médicament;

iv) mises en garde spéciales;

d) les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier:

i) la posologie;

ii) le mode et, si nécessaire, la voie d'administration;

iii) 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 produit:

iv) la durée du traitement, lorsqu'elle doit être limitée;

v) l'action à entreprendre en cas de surdosage (par exemple symptômes, conduites d'urgence);

vi) l'attitude à adopter au cas où la prise d'une ou plusieurs doses a été omise;

vii) l'indication, si nécessaire, du risque d'un syndrome de sevrage;

viii) la recommandation spécifique à consulter le médecin ou le pharmacien pour tout éclaircissement concernant l'utilisation du produit;

e) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre; le patient devrait être expressément invité à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas décrit dans la notice;

- f) un renvoi à la date de péremption figurant sur l'emballage, avec:
- i) une mise en garde contre la prise du médicament au-delà de cette date;
  - ii) s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation;
  - iii) si nécessaire, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration;
  - iv) 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;
  - v) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume, ou en unités de prises, pour chaque présentation du médicament;
  - vi) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom de ses représentants désignés dans les États membres;
  - vii) le nom et l'adresse du fabricant;
- g) lorsque le médicament est autorisé conformément aux articles 28 à 39 sous des noms différents dans les États membres concernés, une liste des noms autorisés dans chacun des États membres;
- h) la date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.
2. L'énumération prévue au paragraphe 1, point c), doit:
- a) tenir compte de la situation particulière de certaines catégories d'utilisateurs (enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques);
  - b) mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à manipuler des machines;
  - c) inclure la liste des excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation sûre et efficace du médicament et qui est prévue dans les indications détaillées publiées en application de l'article 65.
3. La notice doit refléter les résultats de la consultation de groupes cibles de patients, afin de garantir sa lisibilité, sa clarté et sa facilité d'utilisation.»
- 45) À l'article 61, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:
- «1. Une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire du médicament, ainsi que le projet de notice, sont soumis aux autorités compétentes en matière d'autorisation de mise sur le marché lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Sont, par ailleurs, fournis à l'autorité compétente les résultats des évaluations réalisées en coopération avec des groupes cibles de patients.»
- 46) À l'article 61, paragraphe 4, les termes «le cas échéant» sont supprimés;
- 47) À l'article 62, les termes «pour l'éducation sanitaire» sont remplacés par les termes «pour le patient»;
- 48) L'article 63 est modifié comme suit:
- a) au paragraphe 1, l'alinéa suivant est ajouté:
- «Dans le cas de certains médicaments orphelins, les mentions prévues à l'article 54 peuvent, sur demande dûment motivée, être rédigées dans une seule des langues officielles de la Communauté.»
- b) les paragraphes 2 et 3 sont remplacés par le texte suivant:
- «2. La notice doit être rédigée et conçue de façon à être claire et compréhensible, permettant ainsi aux utilisateurs d'agir de façon appropriée, si nécessaire avec l'aide de professionnels de santé. La notice doit être facilement lisible dans la ou les langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché.
- Le premier alinéa ne fait pas obstacle à ce que la notice soit rédigée en plusieurs langues, à condition que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées.
3. Lorsque le médicament n'est pas destiné à être fourni directement au patient, les autorités compétentes peuvent dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et la notice, et de rédiger la notice dans la ou les langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché.»
- 49) L'article 65 est remplacé par le texte suivant:
- «Article 65
- La Commission, en consultation avec les États membres et les parties concernées, formule et publie des indications détaillées concernant notamment:

- a) la formulation de certaines mises en garde spéciales pour certaines catégories de médicaments;
- b) les besoins particuliers d'information relatifs aux médicaments non soumis à prescription;
- c) la lisibilité des mentions figurant sur l'étiquetage et sur la notice;
- d) les méthodes d'identification et d'authentification des médicaments;
- e) la liste des excipients qui doivent figurer sur l'étiquetage des médicaments ainsi que la manière dont ces excipients doivent être indiqués;
- f) les modalités harmonisées de mise en œuvre de l'article 57.»
- 50) À l'article 66, paragraphe 3, le quatrième tiret est remplacé par le texte suivant:
- «— le nom et l'adresse du fabricant.»;
- 51) À l'article 69, le paragraphe 1 est modifié comme suit:
- a) le premier tiret est remplacé par le texte suivant:
- «— dénomination scientifique de la ou des souches suivie du degré de dilution en employant les symboles de la pharmacopée utilisée conformément à l'article 1<sup>er</sup>, point 5); si le médicament homéopathique est composé de plusieurs souches, la dénomination scientifique des souches dans l'étiquetage peut être complétée par un nom de fantaisie.»;
- b) le dernier tiret est remplacé par le texte suivant:
- «— avertissement conseillant à l'utilisateur de consulter un médecin si les symptômes persistent.»;
- 52) À l'article 70, le paragraphe 2 est modifié comme suit:
- a) le point a) est remplacé par le texte suivant:
- «a) médicaments sur prescription médicale à délivrance renouvelable ou non renouvelable.»;
- b) le point c) est remplacé par le texte suivant:
- «c) médicaments sur prescription médicale dite "restreinte", réservés à certains milieux spécialisés.»;
- 53) L'article 74 est remplacé par le texte suivant:
- «Article 74
- Lorsque des éléments nouveaux sont portés à la connaissance des autorités compétentes, celles-ci réexaminent et, le cas échéant, modifient la classification d'un médicament, en appliquant les critères énumérés à l'article 71.»;
- 54) L'article suivant est inséré:
- «Article 74 bis
- Lorsqu'une modification de la classification d'un médicament a été autorisée sur la base d'essais précliniques ou cliniques significatifs, l'autorité compétente ne se réfère pas aux résultats de ces essais lors de l'examen d'une demande émanant d'un autre demandeur ou titulaire d'une autorisation de mise sur le marché en vue de modifier la classification de la même substance pendant une période d'un an après l'autorisation de la première modification.»;
- 55) L'article 76 est modifié comme suit:
- a) le texte existant devient le paragraphe 1;
- b) les paragraphes suivants sont ajoutés:
- «2. En ce qui concerne les activités de distribution en gros et de stockage, le médicament doit être couvert par une autorisation de mise sur le marché accordée en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 ou par une autorité compétente d'un État membre conformément à la présente directive.
3. Tout distributeur autre que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui importe un produit d'un autre État membre notifie son intention d'importer ce produit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le produit sera importé. Dans le cas des produits pour lesquels aucune autorisation n'a été délivrée en vertu du règlement (CE) n° 726/2004, la notification à l'autorité compétente est sans préjudice des autres procédures prévues par la législation de cet État membre.»;
- 56) À l'article 80, point e), le deuxième tiret est remplacé par le texte suivant:
- «— nom du médicament.»;
- 57) L'article 81 est remplacé par le texte suivant:
- «Article 81
- En ce qui concerne la fourniture de médicaments aux pharmaciens et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public, les États membres n'imposent au titulaire d'une autorisation de distribution octroyée par un autre État membre aucune obligation, notamment les obligations de service public, plus stricte que celles qu'ils imposent aux personnes qu'ils ont eux-mêmes autorisées à exercer une activité équivalente.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné.

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

58) À l'article 82, premier alinéa, le deuxième tiret est remplacé par le texte suivant:

«— le nom et la forme pharmaceutique du médicament,»;

59) L'article 84 est remplacé par le texte suivant:

«Article 84

La Commission publie des lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution. Elle consulte à cette fin le comité des médicaments à usage humain et le comité pharmaceutique institué par la décision 75/320/CEE du Conseil (\*).

(\*) JO L 147 du 9.6.1975, p. 23.»;

60) L'article 85 est remplacé par le texte suivant:

«Article 85

Le présent titre est applicable aux médicaments homéopathiques.»;

61) À l'article 86, paragraphe 2, le quatrième tiret est remplacé par le texte suivant:

«— 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.»;

62) L'article 88 est remplacé par le texte suivant:

«Article 88

1. Les États membres interdisent la publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments:

a) qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale, conformément au titre VI;

b) qui contiennent des substances définies comme des psychotropes ou des stupéfiants selon les conventions internationales, telles que les conventions des Nations unies de 1961 et de 1971.

2. Les médicaments qui, par leur composition et leur objectif, sont destinés à être utilisés sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien, et conçus dans cette optique, peuvent faire l'objet d'une publicité auprès du grand public.

3. Les États membres peuvent interdire sur leur territoire la publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments qui sont remboursables.

4. L'interdiction visée au paragraphe 1 ne s'applique pas aux campagnes de vaccination faites par l'industrie et approuvées par les autorités compétentes des États membres.

5. L'interdiction visée au paragraphe 1 s'applique sans préjudice de l'article 14 de la directive 89/552/CEE.

6. Les États membres interdisent la distribution directe de médicaments au public à des fins promotionnelles par l'industrie.»;

63) Après l'article 88, le texte suivant est inséré:

«TITRE VIII bis

#### INFORMATION ET PUBLICITÉ

Article 88 bis

Dans les trois ans suivant la date d'entrée en vigueur de la directive 2004/726/CE, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil, après consultation des organisations de patients et de consommateurs, des organisations de médecins et de pharmaciens, des États membres et des autres parties intéressées, un rapport sur les pratiques actuelles en matière de communication d'information — notamment par Internet — et sur leurs risques et leurs avantages pour les patients.

Après l'analyse de ces données, la Commission formule, s'il y a lieu, des propositions définissant une stratégie d'information assurant une information de qualité, objective, fiable et non publicitaire sur les médicaments ainsi que les autres traitements et elle aborde la question de la responsabilité de la source d'information.»;

64) L'article 89 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, point b), le premier tiret est remplacé par le texte suivant:

«— le nom du médicament, ainsi que la dénomination commune lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active,»;

- b) le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:
- «2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès du public peut, nonobstant les dispositions du 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.»;
- 65) À l'article 90, le point l) est supprimé;
- 66) À l'article 91, le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:
- «2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer peut, nonobstant le paragraphe 1, ne comporter que le nom du médicament, sa dénomination commune internationale, lorsqu'elle existe, ou la marque du médicament, lorsqu'il s'agit exclusivement d'une publicité de rappel.»;
- 67) À l'article 94, le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:
- «2. L'hospitalité offerte, lors de manifestations de promotion de médicaments, doit toujours être strictement limitée à leur objectif principal; elle ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de santé.»;
- 68) L'article 95 est remplacé par le texte suivant:
- «Article 95
- Les dispositions de l'article 94, paragraphe 1, ne font pas obstacle à l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique; cette hospitalité doit toujours être strictement limitée à l'objectif scientifique principal de la réunion; elle ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de santé.»;
- 69) À l'article 96, paragraphe 1, le point d) est remplacé par le texte suivant:
- «d) aucun échantillon ne doit être plus grand que le plus petit conditionnement commercialisé.»;
- 70) À l'article 98, le paragraphe suivant est ajouté:
- «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.»;
- 71) L'article 100 est remplacé par le texte suivant:
- «Article 100
- La publicité concernant les médicaments homéopathiques visés à l'article 14, paragraphe 1, est soumise aux dispositions du présent titre, à l'exception de l'article 87, paragraphe 1.
- Toutefois, seules les informations visées à l'article 69, paragraphe 1, peuvent être utilisées dans la publicité concernant ces médicaments.»;
- 72) À l'article 101, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:
- «Les États membres peuvent imposer des exigences spécifiques aux médecins et autres professionnels de santé, en ce qui concerne la notification des effets indésirables graves ou inattendus présumés.»;
- 73) L'article 102 est remplacé par le texte suivant:
- «Article 102
- Afin d'assurer l'adoption de décisions réglementaires appropriées et harmonisées concernant les médicaments autorisés dans la Communauté, au vu des informations recueillies sur les effets indésirables des médicaments dans les conditions normales d'utilisation, les États membres mettent en œuvre un système de pharmacovigilance. Ce système est chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, notamment quant à leurs effets indésirables sur l'homme, et d'évaluer scientifiquement ces informations.
- Les États membres veillent à ce que les informations appropriées recueillies à l'aide de ce système soient transmises aux autres États membres et à l'Agence. Ces informations sont enregistrées dans la banque de données visée à l'article 57, paragraphe 1, deuxième alinéa, point l), du règlement (CE) n° 726/2004 et doivent pouvoir être consultées en permanence par tous les États membres et par le public sans délai.
- Ce système tient compte également de toute information disponible sur les cas de mésusage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.»;
- 74) L'article suivant est inséré:
- «Article 102 bis
- La gestion des fonds destinés aux activités relatives à la pharmacovigilance, au fonctionnement des réseaux de communication et à la surveillance du marché est sous le contrôle permanent des autorités compétentes afin de garantir leur indépendance.»;

75) À l'article 103, deuxième alinéa, la phrase liminaire est remplacée par le texte suivant:

«Cette personne qualifiée doit résider dans la Communauté et est responsable des tâches suivantes:»;

76) Les articles 104 à 107 sont remplacés par le texte suivant:

#### «Article 104

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de conserver des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés survenus dans la Communauté ou dans un pays tiers.

Sauf en cas de circonstances exceptionnelles, ces effets sont communiqués sous forme d'un rapport par voie électronique et conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer toute présomption d'effet indésirable grave ayant été portée à son attention par un professionnel de santé et de la notifier aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer tous les autres effets indésirables graves présumés qui répondent aux critères de notification, conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, dont il est raisonnablement censé avoir connaissance, et de les notifier aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave et inattendu ainsi que toute présomption de transmission d'agents infectieux par un médicament sur le territoire d'un pays tiers soient aussitôt notifiées conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, de sorte que l'Agence et les autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament est autorisé en soient informées, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

5. Par dérogation aux paragraphes 2, 3 et 4, dans le cas des médicaments relevant de la directive 87/22/CEE ou qui ont bénéficié des procédures prévues aux articles 28 et 29 de la présente directive, ou ayant fait l'objet des procédures prévues aux articles 32, 33 et 34 de la présente directive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille également à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenu dans la Communauté soit communiquée d'une manière telle que l'État membre de référence ou une autorité compétente agissant en qualité d'État membre de référence puisse en avoir connaissance. L'État

membre de référence assume la responsabilité de l'analyse et du suivi de tels effets indésirables.

6. À moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou par la suite conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, les notifications de tout effet indésirable sont soumises aux autorités compétentes sous la forme d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, immédiatement sur demande ou au moins tous les six mois depuis l'autorisation jusqu'à la mise sur le marché. Des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont également soumis immédiatement sur demande ou au moins tous les six mois au cours des deux premières années suivant la première mise sur le marché, et annuellement les deux années suivantes. Ensuite, ces rapports sont soumis tous les trois ans ou immédiatement sur demande.

Les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont accompagnés d'une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament.

7. La Commission peut établir des dispositions afin de modifier le paragraphe 6 à la lumière de l'expérience acquise dans le cadre de son application. La Commission adopte ces dispositions conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.

8. Après avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de celle-ci peut demander une modification de la périodicité visée au paragraphe 6 conformément à la procédure prévue par le règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission (\*).

9. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ne peut communiquer au grand public, sur son médicament autorisé, des informations ayant trait à la pharmacovigilance sans en avertir préalablement ou simultanément l'autorité compétente.

En tout état de cause, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que ces informations soient présentées de manière objective et ne soient pas trompeuses.

Les États membres prennent les mesures nécessaires pour faire en sorte que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui ne s'acquitte pas de ces obligations fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.

#### Article 105

1. L'Agence met en place, en collaboration avec les États membres et la Commission, un réseau informatique en vue de faciliter l'échange d'informations relatives à la pharmacovigilance concernant les médicaments mis sur le marché dans la Communauté, dans le but de permettre à toutes les autorités compétentes de partager simultanément l'information.

2. À l'aide du réseau prévu au paragraphe 1, les États membres veillent à ce que les rapports concernant les effets indésirables graves présumés survenus sur leur territoire soient mis aussitôt à la disposition de l'Agence et des autres États membres, et au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

3. Les États membres veillent à ce que les rapports concernant les effets indésirables graves présumés survenus sur leur territoire soient mis aussitôt à la disposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, et au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

#### Article 106

1. Pour faciliter l'échange d'informations relatives à la pharmacovigilance dans la Communauté, la Commission, après consultation de l'Agence, des États membres et des parties intéressées, élabore des lignes directrices sur la collecte, la vérification et la présentation des rapports sur les effets indésirables, y compris sur les exigences techniques en matière d'échange électronique d'informations de pharmacovigilance selon les modalités adoptées à l'échelon international, et publie une référence à une terminologie médicale acceptée à l'échelon international.

En accord avec ces lignes directrices, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché utilisent la terminologie médicale acceptée à l'échelon international pour la transmission des rapports sur les effets indésirables.

Ces lignes directrices sont publiées dans le volume 9 de la Réglementation des médicaments dans la Communauté européenne et tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance.

2. Pour l'interprétation des définitions figurant à l'article 1<sup>er</sup>, points 11) à 16), et des principes énoncés dans le présent titre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les autorités compétentes se réfèrent aux lignes directrices visées au paragraphe 1.

#### Article 107

1. Quand, à la suite de l'évaluation des données de pharmacovigilance, un État membre considère qu'il faut suspendre, retirer ou modifier l'autorisation de mise sur le marché conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, il en informe immédiatement l'Agence, les autres États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

2. Lorsqu'une action urgente est nécessaire pour protéger la santé publique, l'État membre concerné peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, à condition que l'Agence, la Commission et les autres États membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable qui suit.

Lorsque l'Agence est informée conformément au paragraphe 1, dans le cas de suspensions ou de retraits, ou conformément au premier alinéa du présent paragraphe, le comité prépare un avis dans un délai à déterminer en fonction de l'urgence de la question. Dans le cas de modifications, le comité peut, à la demande d'un État membre, préparer un avis.

Sur la base de cet avis, la Commission peut demander à tous les États membres dans lesquels le médicament est commercialisé de prendre immédiatement des mesures provisoires.

Les mesures définitives sont adoptées conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 3.

(\*) JO L 159 du 27.6.2003, p. 1.»;

77) L'article 111 est modifié comme suit:

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

«1. L'autorité compétente de l'État membre concerné s'assure, par des inspections répétées, et, si nécessaire, par des inspections inopinées, ainsi que, s'il y a lieu, en demandant à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou à un laboratoire désigné à cet effet d'effectuer des analyses sur des échantillons, que les prescriptions légales concernant les médicaments sont respectées.

L'autorité compétente peut aussi procéder à des inspections inopinées dans les locaux des fabricants de substances actives utilisées comme matières premières dans la fabrication des médicaments, ou des titulaires d'autorisation de mise sur le marché, lorsqu'elle considère qu'il y a des raisons de penser que les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 47 ne sont pas respectés. Ces inspections peuvent également avoir lieu à la demande d'un État membre, de la Commission ou de l'Agence.

Afin de vérifier la conformité des données soumises en vue de l'obtention du certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne, l'organisme de normalisation des nomenclatures et des normes de qualité au sens de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne (\*) (Direction européenne de la qualité des médicaments) peut s'adresser à la Commission ou à l'Agence pour demander une telle inspection lorsque la matière première concernée fait l'objet d'une monographie de la pharmacopée européenne.

L'autorité compétente de l'État membre concerné peut procéder à des inspections chez un fabricant de matières premières à la demande expresse du fabricant lui-même.

Ces inspections sont effectuées par des agents de l'autorité compétente qui doivent être habilités à:

- a) procéder à des inspections des établissements commerciaux ou de fabrication de médicaments ou de substances actives utilisées comme matières premières dans la fabrication des médicaments ainsi que des laboratoires chargés par le titulaire de l'autorisation de fabrication d'effectuer des contrôles en vertu de l'article 20;
- b) prélever des échantillons notamment en vue d'analyses indépendantes par un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou par un laboratoire désigné à cet effet par un État membre;
- c) examiner tous les documents se rapportant à l'objet des inspections, sous réserve des dispositions en vigueur dans les États membres au 21 mai 1975, qui limitent cette faculté en ce qui concerne la description du mode de fabrication;
- d) inspecter les locaux, les archives et les documents des titulaires d'autorisations 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 titre IX et, notamment, aux articles 103 et 104.

(\*) JO L 158 du 25.6.1994, p. 19.»;

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

«3. Après chacune des inspections visées au paragraphe 1, les agents représentant l'autorité compétente font rapport sur le respect par le fabricant des principes et des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 47, ou, le cas échéant, des exigences visées aux articles 101 à 108. La teneur de ces rapports est communiquée au fabricant ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui a fait l'objet de l'inspection.»;

c) les paragraphes suivants sont ajoutés:

«4. Sans préjudice des éventuels accords conclus entre la Communauté et un pays tiers, un État membre, la Commission ou l'Agence peut demander à un fabricant établi dans un pays tiers de se soumettre à une inspection visée au paragraphe 1.

5. Dans les quatre-vingt-dix jours suivant une inspection visée au paragraphe 1, un certificat de bonnes pratiques de fabrication est délivré à un fabricant si l'inspection aboutit à la conclusion que ce fabricant respecte les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévus par la législation communautaire.

Si les inspections sont effectuées dans le cadre de la procédure de certification aux monographies de la pharmacopée européenne, un certificat est établi.

6. Les États membres consignent les certificats de bonnes pratiques de fabrication qu'ils délivrent dans une banque de données communautaire tenue par l'Agence, au nom de la Communauté.

7. Si l'inspection visée au paragraphe 1 aboutit à la conclusion que le fabricant ne respecte pas les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévus par la législation communautaire, cette information est consignée dans la banque de données communautaire visée au paragraphe 6.»;

78) À l'article 114, paragraphes 1 et 2, les termes «d'un laboratoire officiel ou d'un laboratoire désigné à cette fin» sont remplacés par les termes «d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre»;

79) L'article 116 est remplacé par le texte suivant:

«Article 116

Les autorités compétentes suspendent, retirent ou modifient l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il est considéré que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions normales d'emploi ou enfin que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est considéré que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.

L'autorisation est également suspendue, retirée ou modifiée lorsque les renseignements figurant dans le dossier en vertu de l'article 8 et des articles 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater et 11 sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 23, ou lorsque les contrôles visés à l'article 112 n'ont pas été effectués.»;

80) À l'article 117, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 116, les États membres 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 dans les conditions normales d'emploi, ou que
- b) l'effet thérapeutique du médicament fait défaut, ou que

- c) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions d'emploi autorisées, ou que
- d) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que
- e) les contrôles sur le médicament et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée.»

81) L'article 119 est remplacé par le texte suivant:

«Article 119

Les dispositions du présent titre s'appliquent aux médicaments homéopathiques.»

82) Les articles 121 et 122 sont remplacés par le texte suivant:

«Article 121

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain, ci-après dénommé "comité permanent", pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments.

2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

3. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 4 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 4, paragraphe 3, de la décision 1999/468/CE est d'un mois.

4. Le comité permanent adopte son règlement intérieur. Ce règlement est rendu public.

Article 122

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les autorités compétentes concernées se communiquent mutuellement les informations nécessaires pour garantir le respect des exigences concernant les autorisations visées aux articles 40 et 77, les certificats visés à l'article 111, paragraphe 5, ou l'autorisation de mise sur le marché.

2. Sur demande motivée, les États membres communiquent immédiatement aux autorités compétentes d'un autre État membre les rapports visés à l'article 111, paragraphe 3.

3. Les conclusions rendues conformément à l'article 111, paragraphe 1, sont valables dans l'ensemble de la Communauté.

Toutefois, dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'un État membre ne peut, pour des raisons ayant trait à la santé publique, accepter les conclusions de l'inspection visée à l'article 111, paragraphe 1, il en informe immédiatement la Commission et l'Agence. L'Agence informe les États membres concernés.

Lorsque la Commission est informée de ces divergences, elle peut, après consultation des États membres concernés, demander à l'inspecteur qui a procédé à la première inspection d'en effectuer une nouvelle; cet inspecteur peut être accompagné par deux autres inspecteurs d'États membres qui ne sont pas concernés par le différend.»

83) À l'article 125, le troisième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Les décisions d'accorder ou de retirer une autorisation de mise sur le marché sont mises à la disposition du public.»

84) L'article suivant est inséré:

«Article 126 bis

1. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché ou de demande en instance pour un médicament autorisé dans un autre État membre conformément à la présente directive, un État membre peut, pour des raisons de santé publique justifiées, autoriser la mise sur le marché de ce médicament.

2. Lorsqu'un État membre recourt à cette possibilité, il adopte les mesures nécessaires pour garantir que les exigences de la présente directive sont respectées, notamment celles visées aux titres V, VI, VIII, IX et XI.

3. Avant d'accorder une telle autorisation, l'État membre:

a) notifie au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre dans lequel le médicament concerné est autorisé la proposition d'accorder une autorisation en application du présent article pour le médicament en question; et

b) demande à l'autorité compétente de l'État en question de fournir une copie du rapport d'évaluation visé à l'article 21, paragraphe 4, et de l'autorisation de mise sur le marché valable pour ledit médicament.

4. La Commission établit un registre accessible au public des médicaments autorisés en vertu du paragraphe 1. Les États membres notifient à la Commission toute autorisation de mise sur le marché d'un médicament, ou toute suspension de cette autorisation, au titre du paragraphe 1, y compris le nom ou la raison sociale et l'adresse permanente du titulaire de l'autorisation. La Commission modifie le registre des médicaments en conséquence et veille à ce qu'il puisse être consulté sur son site web.

5. Au plus tard le 30 avril 2008, la Commission présente un rapport au Parlement européen et au Conseil concernant l'application de la présente disposition en vue de proposer toute modification nécessaire.»;

85) L'article suivant est inséré:

«Article 126 ter

Dans un souci d'indépendance et de transparence, les États membres veillent à ce que les agents de l'autorité compétente chargés d'accorder les autorisations, les rapporteurs et les experts chargés de l'autorisation et du contrôle des médicaments n'aient dans l'industrie pharmaceutique aucun intérêt financier ou autre qui pourrait nuire à leur impartialité. Ces personnes font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers.

En outre, les États membres veillent à ce que l'autorité compétente rende accessible au public son règlement interne et celui de ses comités, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires.»;

86) L'article suivant est inséré:

«Article 127 bis

Lorsqu'un médicament doit faire l'objet d'une autorisation en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 et que le comité scientifique mentionne, dans son avis, les conditions ou restrictions recommandées afin de garantir une utilisation sûre et efficace du médicament, comme prévu à l'article 9, paragraphe 4, point c), dudit règlement, une décision portant sur la mise en œuvre de ces conditions ou restrictions est adoptée conformément à la procédure prévue aux articles 33 et 34 de la présente directive et adressée aux États membres.»;

87) L'article suivant est inséré:

«Article 127 ter

Les États membres veillent à la mise en place des systèmes de collecte appropriés pour les médicaments inutilisés ou périmés.».

Article 2

Les périodes de protection prévues à l'article 1<sup>er</sup>, point 8), modifiant l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, ne sont pas applicables aux médicaments de référence pour lesquels une demande d'autorisation a été soumise avant la date de transposition figurant à l'article 3, premier alinéa.

Article 3

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 30 octobre 2005. Ils en informent immédiatement la Commission.

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. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

Article 4

La présente directive entre en vigueur le jour de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 5

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Strasbourg, le 31 mars 2004.

Par le Parlement européen

Le président

P. COX

Par le Conseil

Le président

D. ROCHE