



PARLEMENT EUROPÉEN

2009 - 2014

---

*Commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire*

---

**2012/0023(COD)**

2.4.2012

**\*\*\*I**

## **PROJET DE RAPPORT**

sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil modifiant le règlement (CE) n° 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance (COM(2012)0051 – C7-0034/2012 – 2012/0023(COD))

Commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire

Rapporteuse: Linda McAvan

### ***Légende des signes utilisés***

- \* Procédure de consultation
- \*\*\* Procédure d'approbation
- \*\*\*I Procédure législative ordinaire (première lecture)
- \*\*\*II Procédure législative ordinaire (deuxième lecture)
- \*\*\*III Procédure législative ordinaire (troisième lecture)

(La procédure indiquée est fondée sur la base juridique proposée par le projet d'acte.)

### ***Amendements à un projet d'acte***

Dans les amendements du Parlement, les modifications apportées au projet d'acte sont marquées en ***italique gras***. Le marquage en *italique maigre* est une indication à l'intention des services techniques qui concerne des éléments du projet d'acte pour lesquels une correction est proposée en vue de l'élaboration du texte final (par exemple éléments manifestement erronés ou manquants dans une version linguistique). Ces suggestions de correction sont subordonnées à l'accord des services techniques concernés.

L'en-tête de tout amendement relatif à un acte existant, que le projet d'acte entend modifier, comporte une troisième et une quatrième lignes qui identifient respectivement l'acte existant et la disposition de celui-ci qui est concernée. Les parties reprises d'une disposition d'un acte existant que le Parlement souhaite amender, alors que le projet d'acte ne l'a pas modifiée, sont marquées en **gras**. D'éventuelles suppressions concernant de tels passages sont signalées comme suit: [...].

## SOMMAIRE

	<b>Page</b>
PROJET DE RÉOLUTION LÉGISLATIVE DU PARLEMENT EUROPÉEN.....	5
EXPOSÉ DES MOTIFS.....	10



## PROJET DE RÉSOLUTION LÉGISLATIVE DU PARLEMENT EUROPÉEN

sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil modifiant le règlement (CE) n° 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance (COM(2012)0051 – C7-0034/2012 – 2012/0023(COD))

(Procédure législative ordinaire: première lecture)

*Le Parlement européen,*

- vu la proposition de la Commission au Parlement européen et au Conseil (COM(2012)0051),
  - vu l'article 294, paragraphe 2, et l'article 114 et l'article 168, paragraphe 4, point c, du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, conformément auxquels la proposition lui a été présentée par la Commission (C7-0034/2012),
  - vu l'article 294, paragraphe 3, du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,
  - vu l'article 55 de son règlement,
  - vu le rapport de la commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire et l'avis de la commission du marché intérieur et de la protection des consommateurs (A7-0000/2012),
1. arrête la position en première lecture figurant ci-après;
  2. demande à la Commission de le saisir à nouveau, si elle entend modifier de manière substantielle sa proposition ou la remplacer par un autre texte;
  3. charge son Président de transmettre la position du Parlement au Conseil et à la Commission ainsi qu'aux parlements nationaux.

### Amendement 1

#### Proposition de règlement

##### Considérant 1

*Texte proposé par la Commission*

(1) Afin de garantir la transparence de la surveillance des médicaments autorisés, il convient que la liste des médicaments faisant l'objet de la surveillance supplémentaire établie par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant

*Amendement*

(1) Afin de garantir la transparence de la surveillance des médicaments autorisés, il convient que la liste des médicaments faisant l'objet de la surveillance supplémentaire établie par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant

des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, tel que modifié par le règlement (UE) n° 1235/2010, inclue systématiquement les médicaments soumis à **des** conditions de sécurité post-autorisation.

des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, tel que modifié par le règlement (UE) n° 1235/2010, inclue systématiquement les médicaments soumis à **certaines** conditions de sécurité post-autorisation.

Or. en

## Amendement 2

### Proposition de règlement

#### Article 1 – point 4

Règlement (CE) n° 726/2004

Article 23 – paragraphe 1 – point c et point d

#### *Texte proposé par la Commission*

(c) des médicaments autorisés conformément au présent règlement et soumis aux conditions visées à l'article 9, paragraphe 4, **points c), c bis), c ter) et c quater)** ou à l'article 10 bis, à l'article 14, paragraphes 7 et 8, **et à l'article 21, paragraphe 2;**

(d) des médicaments autorisés conformément à la directive 2001/83/CE, soumis aux conditions visées aux **articles 21 bis, 22, 22 bis et 104 bis** de ladite directive.

#### *Amendement*

(c) des médicaments autorisés conformément au présent règlement et soumis aux conditions visées à l'article 9, paragraphe 4, **point c ter) et c quater)** ou à l'article 10 bis, **et** à l'article 14, paragraphes 7 et 8;

(d) des médicaments autorisés conformément à la directive 2001/83/CE, soumis aux conditions visées **à l'article 21 bis, points b), c) et f) ou aux articles 22 et 22 bis** de ladite directive.

Or. en

#### *Justification*

*The list of products subject to additional monitoring should only include products subject to the most serious conditions and safety concerns, as otherwise the list becomes too long and loses meaning.*

*It should automatically include all new products containing new active substances, as well as all new biosimilars, for the first five years. It should also automatically include any products subject to:*

- a PASS (as was the case for Mediator)<sup>1</sup>;
- a PAES<sup>2</sup>;
- stricter-than-normal rules on ADR reporting<sup>3</sup>;
- a “conditional market authorisation” (i.e. for unmet medical need)<sup>4</sup>
- an “exceptional market authorisation” (i.e. for orphan diseases)<sup>5</sup>

*Products subject to any other conditions should only be included at the discretion of Member States and the Commission, after consultation of the PRAC.*

### **Amendement 3**

#### **Proposition de règlement**

##### **Article 1 – point 4**

Règlement (CE) n° 726/2004

Article 23 – paragraphe 1 bis (nouveau)

*Texte proposé par la Commission*

*Amendement*

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

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

Or. en

<sup>1</sup> Regulation articles 9(4)cb and 10a, and Directive articles 21a(b) and 22a

<sup>2</sup> Regulation articles 9(4)cc and 10a, and Directive articles 21a(f) and 22a

<sup>3</sup> Regulation article 9(4)cb and Directive article 21a(c)

<sup>4</sup> Regulation article 14(7)

<sup>5</sup> Regulation article 14(8) and Directive article 22

### *Justification*

*The list of products subject to additional monitoring should only include products subject to the most serious conditions and safety concerns, as otherwise the list becomes too long and loses meaning.*

*It should automatically include all new products containing new active substances, as well as all new biosimilars, for the first five years. It should also automatically include any products subject to:*

- *a PASS (as was the case for Mediator)<sup>1</sup>;*
- *a PAES<sup>2</sup>;*
- *stricter-than-normal rules on ADR reporting<sup>3</sup>;*
- *a “conditional market authorisation” (i.e. for unmet medical need)<sup>4</sup>*
- *an “exceptional market authorisation” (i.e. for orphan diseases)<sup>5</sup>*

*Products subject to any other conditions should only be included at the discretion of Member States and the Commission, after consultation of the PRAC.*

### **Amendement 4**

#### **Proposition de règlement**

#### **Article 1 – point 4**

Règlement (CE) n° 726/2004

Article 23 – paragraphe 4

#### *Texte proposé par la Commission*

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

#### *Amendement*

4. En ce qui concerne les médicaments figurant sur cette liste, le résumé des caractéristiques du produit et la notice comportent la mention suivante: "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Cette mention est précédée d'un symbole noir, qui est choisi par la Commission sur recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance avant le **2 juillet 2013**, et elle est suivie d'une phrase explicative standard appropriée.

Or. en

---

<sup>1</sup> Regulation articles 9(4)cb and 10a, and Directive articles 21a(b) and 22a

<sup>2</sup> Regulation articles 9(4)cc and 10a, and Directive articles 21a(f) and 22a

<sup>3</sup> Regulation article 9(4)cb and Directive article 21a(c)

<sup>4</sup> Regulation article 14(7)

<sup>5</sup> Regulation article 14(8) and Directive article 22



### *Justification*

*Le présent amendement rectifie une erreur commise lors de la rédaction de la législation. Le PRAC n'étant pas constitué avant juillet 2012, le délai de 12 mois doit courir à partir de cette date.*

## EXPOSÉ DES MOTIFS

### Contexte de la révision

En décembre 2010, le Parlement européen et le Conseil ont convenu de la révision des règles régissant la pharmacovigilance à l'échelle européenne en adoptant la directive 2010/84/UE et le règlement 1235/2010. Cette nouvelle législation devrait entrer en application en juillet 2012. La rapporteure estime que les mesures adoptées dans cette nouvelle législation amélioreront la sécurité des médicaments à l'échelle de l'UE, en renforçant le rôle de l'Agence européenne des médicaments (AEM) au niveau de la collecte et de la détection de signaux, ainsi que du renforcement de la coopération entre les États membres.

Cependant, l'ouverture d'une enquête majeure sur la sécurité des médicaments en France en 2011, l'affaire du "Mediator" (voir ci-après) a multiplié les appels en faveur d'une révision urgente des systèmes de pharmacovigilance dans l'Union européenne. La Commission européenne a répondu en effectuant un "test de résistance" sur la législation de décembre 2010 en vue de déterminer les enseignements à tirer de l'affaire du Mediator. Les tests de résistance ont montré qu'en dépit du renforcement de la pharmacovigilance à l'échelle de l'Union européenne par le biais de la nouvelle législation, le système européen présente des faiblesses auxquelles il convient de remédier. En conséquence, la Commission propose d'apporter de nouvelles modifications à la directive 2010/84/UE, ainsi qu'au règlement 1235/2010 afin de résoudre ces questions.

Votre rapporteure espère que, dans l'intérêt de la santé publique, le Conseil et le Parlement pourront s'accorder sur ces modifications en première lecture de manière à ce que tout changement puisse être incorporé dans la législation avant la mise en œuvre prévue pour juillet 2012. Pour parvenir rapidement à un accord, la rapporteure souhaite se concentrer sur les amendements découlant des enseignements tirés de l'affaire du Mediator et ne pas revenir sur les autres questions. Elle remercie les rapporteurs fictifs pour leur coopération.

### L'affaire du Mediator en France

Le Mediator était un médicament fabriqué par l'entreprise française Servier et distribué sous licence dans plusieurs pays de l'Union par le biais de procédures nationales (France, Portugal, Luxembourg, Grèce, Italie et Espagne) pour le traitement de cas de diabète de type 2. Son principe actif est le benfluorex et, dès 1998, plusieurs études sur les effets indésirables du médicament faisaient état d'inquiétudes quant à d'éventuels problèmes au niveau des valves cardiaques. Tant aux États-Unis qu'en Europe, des agents anorectiques similaires – la dextenfluramine et la fenfluramine – avaient été proscrits sur le marché à la fin des années 90.

Malgré cela, le Mediator était largement prescrit en Europe, et plus particulièrement en France. En 2009, alors que le médicament était enfin retiré du marché, il avait été prescrit à quelque 5 millions de personnes et figurait parmi les 50 médicaments les plus vendus au monde. La réalité semble montrer qu'il avait été prescrit non seulement pour le diabète, mais aussi comme coupe-faim. Les estimations du nombre de décès liés au Mediator varient entre cinq cent et deux mille personnes.

Une note élaborée par l'Agence européenne des médicaments en janvier 2011 montre que les inquiétudes liées au Mediator et au benfluorex, son principe actif, avaient été examinées par les régulateurs au cours de diverses réunions organisées à l'échelle européenne et s'étaient étalées sur plusieurs années, en remontant jusqu'à 1998. En 2000, une évaluation des autorités italiennes avait recommandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de mener une étude en vue d'examiner les inquiétudes formulées, mais selon un rapport du Sénat français, bien que le protocole pour l'étude avait été accepté en février 2001, l'étude ne fut pas commencée avant 2006 et ne s'est achevée qu'en 2009. En fait, malgré les dangers largement documentés, il ne fut pas décidé de transmettre le dossier du Mediator au Comité des médicaments à usage humain de l'époque, pour une évaluation scientifique officielle à l'échelle européenne. En d'autres termes aucune autre action ne fut entreprise par les régulateurs. En 2003, l'entreprise Servier décidait d'arrêter la commercialisation du benfluorex en Espagne et en Italie, mais en vertu de la réglementation en vigueur, la décision de ne pas réintroduire la demande de licence ne déclenche aucune mesure d'instruction. Servier a affirmé avoir retiré le produit pour des raisons commerciales et les États membres furent simplement informés de la décision dans l'habituel "Drug Monitor" publié par l'Agence européenne des médicaments (AEM). Ce n'est qu'en novembre 2009, lorsque de nouvelles preuves apparurent en France et que la France suspendit l'autorisation de commercialisation, que le dossier du Mediator fut finalement transmis au Comité des médicaments à usage humain et que son autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne fut retirée.

Plusieurs procédures pénales concernant le Mediator sont actuellement en cours en France, y compris une instruction menée par le ministère public qui enquête sur la société Servier pour tromperie et homicide involontaire.

### **Proposition de modification de la Commission concernant la législation existante sur la pharmacovigilance en réponse à l'affaire du Mediator**

Les tests de résistance organisés par la Commission montrent qu'en dépit des nombreuses améliorations constatées dans le nouveau système, des modifications supplémentaires sont nécessaires afin de combler les éventuelles lacunes.

- **Une procédure d'urgence à caractère automatique** (article 107, point i), de la directive). La législation de 2010 comprend déjà une liste de cas dans lesquels la procédure d'urgence serait activée (par exemple, si un État membre retire un médicament), mais les États membres conservent une certaine marge de manœuvre dans cette matière. La Commission propose désormais de rendre la procédure d'urgence entièrement automatique.
- **Un nouveau mécanisme déclencheur de la procédure d'urgence** (article 107, point i), de la directive). La décision prise par une entreprise de ne pas renouveler une licence de mise sur le marché pour des raisons de sécurité (le cas du Mediator) devrait déclencher la procédure d'urgence.
- **Clarification des obligations de transparence sur le entreprises** (article 123, paragraphe 2, de la directive). Toute entreprise qui procède au retrait volontaire d'un médicament ou qui ne renouvelle pas une demande de licence de mise sur le marché,

doit déclarer expressément si elle le fait pour des questions de sécurité. (Lorsque Servier n'a pas renouvelé son autorisation pour le Mediator en Italie et en Espagne, elle a invoqué des raisons commerciales).

- **Une liste plus exhaustive des médicaments soumis à une surveillance supplémentaire** (article 23 du règlement). La liste noire des médicaments soumis à une surveillance supplémentaire devrait inclure systématiquement tous les médicaments qui ont fait l'objet d'une étude de sécurité post-autorisation, ou de certaines autres conditions ou prescriptions. Dans la législation de 2010, la Commission proposait au départ de classer de cette manière tout médicament faisant l'objet de conditions exceptionnelles. Le concept de "surveillance supplémentaire" est un outil important pour encourager le principe du patient "informé" et une prise de conscience accrue parmi les professionnels de la santé concernant la nécessité de rester vigilant et de signaler les effets indésirables. Elle peut également être un moteur pour les entreprises dans l'achèvement des études de sécurité post-autorisation. Toutefois, cette prescription automatique a été supprimée lors des négociations et a fait place à une marge de manœuvre a été laissées aux autorités pour ajouter ces médicaments au cas par cas. Comme mentionné ci-dessus, le Mediator a fait l'objet d'un étude de sécurité post-autorisation qui n'a pas été achevée avant 2009, soit 8 ans après l'approbation du protocole d'étude.

#### **Amendements supplémentaires proposés par votre rapporteure**

Votre rapporteure est favorable à l'esprit général des propositions de la Commission qui renforcent encore le système de pharmacovigilance à l'échelle européenne. Les quatre amendements qui sont proposés et expliqués en détail sous chaque article permettent d'obtenir une formulation plus claire, de faire en sorte que la charge de travail du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance soit gérable et d'assurer que les patients et les professionnels de la santé soient pleinement concernés par la pharmacovigilance.