



COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

Bruxelles, le 16.11.2005
COM(2005) 567 final

2005/0227 (COD)

Proposition de

RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

**concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE
ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004**

{SEC(2005) 1444}

(présentée par la Commission)

EXPOSÉ DES MOTIFS

1. INTRODUCTION ET CONTEXTE

Situation actuelle

Les progrès de la science dans les domaines de la biologie, de la biotechnologie et de la médecine ont stimulé le développement de techniques prometteuses basées sur les gènes et sur les cellules pour la prévention et le traitement des maladies ou des dysfonctionnements du corps humain. Un certain nombre de produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique sont actuellement testés au niveau clinique pour le traitement des maladies héréditaires, du cancer, du diabète, de la maladie de Parkinson et d'autres infections neurodégénératives.

Un nouveau domaine de la biotechnologie fait également son apparition: l'ingénierie tissulaire qui combine divers aspects de la médecine, de la biologie cellulaire et moléculaire, de la science des matériaux et de l'ingénierie, en vue de régénérer, de réparer ou de remplacer des tissus humains. Le traitement des maladies de la peau, des cartilages et des os figure parmi les applications actuelles de ce nouveau domaine de la «médecine régénérative». Des produits plus complexes sont d'ores et déjà en cours de préparation et pourraient atteindre le marché communautaire dans un proche avenir¹.

Les thérapies innovantes: un ensemble cohérent

Ces trois **thérapies innovantes** (thérapie génique, thérapie cellulaire somatique et ingénierie tissulaire) devraient avoir une incidence majeure sur la santé publique en améliorant la qualité de vie des malades et en changeant radicalement la pratique médicale. Elles constituent également un ensemble cohérent dans la mesure où elles partagent plusieurs caractéristiques scientifiques, réglementaires et économiques fondamentales:

- elles reposent sur des procédés de fabrication complexe fortement innovateurs. La spécificité du produit réside précisément *dans* le procédé.
- les compétences réglementaires et scientifiques pour l'évaluation des thérapies innovantes sont rares: il est donc essentiel de mettre ces compétences en commun au niveau communautaire pour assurer un niveau élevé de protection de la santé publique.
- la traçabilité du donneur au patient, le suivi à long terme du patient et une stratégie détaillée de gestion du risque après autorisation sont des aspects cruciaux qui doivent être étudiés lors de l'évaluation des thérapies innovantes.
- Des produits de thérapie innovante sont couramment mis au point par des petites et moyennes entreprises innovantes, les divisions hautement spécialisées d'opérateurs plus importants dans le secteur des sciences de la vie (biotechnologie, dispositifs médicaux et produits pharmaceutiques), les hôpitaux ou les banques de tissus. Ils font l'objet d'une innovation rapide et souvent radicale.

¹ Voir Bock, A.K., Ibaretta, D., Rodriguez-Cerezo, E.. «*Produits fabriqués à partir de tissus humains – marchés actuels et perspectives*», Centre commun de recherche – Institut de prospective technologique (Commission européenne), EUR 21000 FR, octobre 2003

Le vide réglementaire actuel et ses implications sur la santé publique

Malgré ces éléments communs, le cadre réglementaire des thérapies innovantes demeure incomplet. En particulier, les produits destinés aux thérapies géniques et cellulaires somatiques sont classés comme médicaments et réglementés en tant que tels dans la Communauté² tandis que les produits issus de l'ingénierie tissulaire ne relèvent actuellement d'aucun cadre législatif communautaire. Il en résulte des approches nationales divergentes en ce qui concerne leur classification juridique et leur autorisation, faisant ainsi obstacle à la libre circulation des produits de l'ingénierie tissulaire dans la Communauté et gênant l'accès des patients à ces thérapies innovantes.

Il est donc nécessaire de combler le vide réglementaire en abordant toutes les thérapies innovantes, ce qui inclut en particulier l'ingénierie tissulaire – dans un cadre intégré unique qui tienne pleinement compte de leurs caractéristiques scientifiques et techniques et des spécificités des opérateurs économiques concernés.

2. JUSTIFICATION

2.1. Objectifs

L'objectif politique global est d'améliorer l'accès en toute sécurité des patients aux thérapies innovantes en accroissant la recherche, le développement et l'autorisation de la thérapie génique, de la thérapie cellulaire somatique et des produits issus de l'ingénierie tissulaire.

Plus spécifiquement, les principaux objectifs sont les suivants:

- garantir un **niveau élevé de protection de la santé** aux patients européens traités avec des produits de thérapie innovante;
- **harmoniser l'accès au marché** et améliorer le fonctionnement du marché intérieur en établissant un cadre réglementaire général et adapté pour l'autorisation, le contrôle et le suivi postérieur à l'autorisation des produits de thérapie innovante;
- **favoriser la compétitivité** des entreprises européennes opérant dans ce domaine;
- **garantir une sécurité juridique globale** tout en autorisant **une flexibilité suffisante au niveau technique** pour suivre l'évolution de la science et de la technologie.

2.2. Champ d'application, base juridique et procédure

Champ d'application

La proposition s'applique à tous les produits de thérapie innovante (médicaments de thérapie génique, médicaments de thérapie cellulaire somatique et produits issus de l'ingénierie tissulaire) relevant du champ d'application global de la législation pharmaceutique (article 2,

² Partie IV de l'annexe I de la directive 2001/83/CE, modifiée par la directive 2003/63/CE, JO L159 du 27.6.2003, p 46. Voir également «*Communication de la Commission concernant les procédures communautaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments*», 98/C 229/03, JO C 229/4 du 22.7.1998.

paragraphe 1 de la directive 2001/83/CE³), c'est-à-dire destinés à être mis sur le marché dans les États membres et produits industriellement ou fabriqués par une méthode impliquant un processus industriel.

Base juridique et procédure

La proposition est fondée sur l'article 95 du traité CE. L'article 95 qui prescrit la procédure de codécision décrite à l'article 251, forme la base juridique pour la réalisation des objectifs mentionnés à l'article 14 du traité, qui incluent la libre circulation des marchandises (article 14, paragraphe 2), c'est-à-dire, dans le cas présent, des médicaments à usage humain, issus de la thérapie innovante.

Toute réglementation relative à la fabrication et à la distribution de médicaments doit avoir pour objectif fondamental de préserver la santé publique mais cet objectif doit être réalisé par des moyens qui ne font pas obstacle à la libre circulation des médicaments dans la Communauté. Depuis l'entrée en vigueur du Traité d'Amsterdam, tous les actes législatifs adoptés par le Parlement européen et le Conseil dans ce domaine l'ont été sur la base de cet article, car les différences entre les dispositions législatives, réglementaires et administratives nationales en matière de médicaments tendent à entraver les échanges intracommunautaires et affectent ainsi directement le fonctionnement du marché intérieur. Les actions visant à promouvoir la mise au point et l'autorisation de médicaments de thérapie innovante se trouvent ainsi justifiées au niveau européen par la nécessité de prévenir ou d'éliminer ces obstacles.

Étant donné les particularités des médicaments de thérapie innovante, il est essentiel de définir un cadre réglementaire exhaustif et solide qui soit directement applicable dans tous les États membres. Le règlement est par conséquent considéré comme l'instrument juridique le plus approprié. Il doit en effet assurer une application uniforme et en temps opportun des dispositions, au bénéfice de tous les acteurs, c'est-à-dire des patients, de l'industrie et des autres parties prenantes engagées dans ce secteur en développement. En outre, la procédure d'autorisation de mise sur le marché «centralisée» est également définie par un règlement (règlement (CE) n°726/2004)⁴.

2.3. Subsidiarité et proportionnalité

La proposition se fonde sur l'expérience acquise dans l'application de l'encadrement réglementaire des médicaments appliqué en Europe. D'après les informations disponibles, il ne semble guère probable que le problème de santé publique qui se pose actuellement dans l'UE en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante, en particulier les produits issus de l'ingénierie tissulaire, puisse être résolu tant qu'un régime législatif spécifique n'a pas été instauré.

L'action de la Communauté permet de faire le meilleur usage possible des instruments mis en place dans la législation communautaire (en particulier dans le secteur pharmaceutique) pour réaliser le marché intérieur. En outre, la question de l'autorisation et de la disponibilité des thérapies innovantes intéresse l'Europe toute entière. Cependant, les États membres sont appelés à jouer un rôle capital dans la réalisation des objectifs de la proposition.

³ JO L 311 du 28.11.2001, p.67

⁴ JO L 136 du 30.4.2004, p1.

Les règles proposées visent à harmoniser un domaine dans lequel l'application de la législation communautaire existante et de mesures nationales complémentaires s'est révélée insuffisante. Cependant, la proposition ne créera d'autres exigences réglementaires que lorsque cela semblera nécessaire pour réaliser les objectifs prévus. À cet égard, le champ d'application de la proposition a été soigneusement défini et débattu avec toutes les parties prenantes afin d'éviter d'imposer une réglementation excessive à certains opérateurs économiques (par exemple les hôpitaux, les universités et les milieux de la recherche). La proposition ne va pas au-delà de ce qui est nécessaire pour réaliser les objectifs poursuivis.

2.4. Simplification législative et administrative

L'approche proposée repose sur un cadre réglementaire intégré unique pour tous les médicaments de thérapie innovante. L'objectif de cette stratégie est d'éviter de reformuler des concepts existants et applicables et de s'attacher exclusivement aux particularités réglementaires et techniques essentielles du domaine.

L'approche repose sur trois niveaux:

- (1) Un règlement relatif aux médicaments de thérapie innovante qui définit des principes réglementaires particuliers pour l'évaluation et l'autorisation de ces médicaments: procédure d'autorisation de mise sur le marché, vigilance postérieure à l'autorisation, traçabilité, etc. Ce règlement s'appuie sur la législation existante et notamment:
 - la directive 2004/23/CE, qui définit des normes de qualité et de sécurité concernant les tissus et cellules humains⁵. Il est important de ne pas perdre de vue que ces normes s'appliqueraient au don, à l'obtention et au contrôle des tissus et cellules humains contenus dans les médicaments de thérapie innovante;
 - le règlement (CE) n°726/2004, qui établit la «procédure centralisée» et le rôle /la structure de l'agence européenne des médicaments (EMA, ci-après dénommée «l'Agence»);
 - la directive 2001/83/CE sur les médicaments;
 - La directive n°93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux⁶ et la directive 90/385/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux implantables actifs⁷.
- (2) Exigences techniques. Il est parfaitement admis que les médicaments de thérapie innovante ne sont ni des dispositifs médicaux ni des médicaments classiques: en conséquence, les exigences techniques requises pour en démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité (par exemple le type de données pré-clinique et clinique requis) seront particulièrement précises et devraient dépendre du niveau de risque associé à ces médicaments. En ce qui concerne les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique, ces exigences élevées sont déjà énoncées à l'annexe I de

⁵ JO L 102 du 7.4.2004, p.48

⁶ JO L 169, du 12.7.1993, p.1

⁷ JO L 189, 20.7.1990, p.17

la directive 2001/83/CE⁸ (qui est modifiable par la procédure dite de «comitologie») et complétées par des lignes directrices⁹. Pour offrir le même niveau de flexibilité, il est proposé de suivre une approche similaire concernant les produits issus de l'ingénierie tissulaire, c'est-à-dire de fixer les principales exigences techniques propres à ces produits dans l'annexe I de la directive 2001/83/CE et de les compléter par des lignes directrices.

- (3) Lignes directrices détaillées. Comme pour les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique, il est proposé d'établir une orientation technique détaillée sur les produits issus de l'ingénierie tissulaire par l'élaboration de lignes directrices. Le fait que les compétences techniques soient encore rares dans ce domaine à croissance et évolution rapide souligne l'importance de procéder à une consultation exhaustive et détaillée de toutes les parties intéressées pour la rédaction de ces lignes directrices.

Il est important de noter que les exigences actuelles concernant les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique ne sont pas affectées par cette proposition. La seule grande modification en rapport avec ces médicaments est la création d'un nouveau comité (comité des thérapies innovantes).

2.5. Cohérence avec les autres politiques communautaires

Comme il est décrit à la section 2.4, la proposition de règlement est conforme à la politique communautaire dans le domaine de la santé publique (par exemple qualité et sécurité des cellules et tissus humains) et des dispositifs médicaux. La cohérence sera également recherchée avec d'autres activités liées à la santé et à la protection des consommateurs ainsi que dans le domaine de la recherche et du développement.

2.6. Consultation extérieure

Toutes les parties intéressées (associations de patients, industrie, hôpitaux, communauté scientifique...) ont été largement consultées sur cette proposition par divers moyens: consultation par Internet, ateliers, réunions bilatérales, entretiens. Des détails sur les consultations menées par la Commission figurent dans l'analyse d'impact en annexe à la proposition.

2.7. Évaluation de la proposition: analyse d'impact

La proposition de règlement a fait l'objet d'une analyse d'impact menée par la Commission, qui est jointe à la proposition.

⁸ Annexe I de la directive 2001/83/CE, modifiée par la directive 2003/63/CE, JO L 159 du 27.6.2003, p.46

⁹ Voir <http://www.emea.eu.int/hums/itf/itfguide.htm>

3. PRÉSENTATION: ELEMENTS CLÉS DE LA PROPOSITION

3.1. Définitions et champ d'application

Définitions

Les médicaments de thérapie innovante sont définis comme des médicaments qui peuvent être:

- soit des médicaments de thérapie génique tels que définis dans l'annexe I de la directive 2001/83/CE; ou
- des médicaments de thérapie cellulaire somatique tels que définis à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, ou
- des produits issus de l'ingénierie tissulaire tels que définis dans la proposition.

Les produits qui ne remplissent pas les conditions requises pour être considérés comme des médicaments de thérapie innovante, même s'ils sont basés sur ou sont composés de tissus et de cellules, ne seront pas réglementés dans ce cadre.

Il faut reconnaître que même la meilleure définition possible des médicaments de thérapie innovante ne peut pas totalement éliminer le risque de zones d'ombres en raison de la nature fortement innovatrice et rapidement évolutive du secteur des thérapies innovantes. Pour y remédier, la proposition prévoit que les demandeurs puissent solliciter de l'EMEA une recommandation scientifique concernant la classification d'un produit à base de cellules ou de tissus, pour résoudre les problèmes posés par les cas limites.

Dans la législation communautaire sur les produits pharmaceutiques, les médicaments prévus pour la thérapie génique et la thérapie cellulaire somatique sont déjà classés en tant que médicaments biologiques. Les produits issus de l'ingénierie tissulaire sont également considérés d'un point de vue juridique comme des médicaments pour au moins l'une des raisons suivantes:

- Ils sont présentés comme ayant des propriétés de traitement ou de prévention des maladies chez l'homme;
- Ils sont utilisés chez l'homme ou peuvent lui être administrés en vue de rétablir, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique;
- Conformément à la jurisprudence de la Cour de justice européenne (CJE) sur ce point, ils peuvent avoir un effet important sur le fonctionnement réel de l'organisme¹⁰.

¹⁰ CF affaires 227/82, Van Bennekom [1983] Rec.p.3883; C-369/88, Delattre [1991] Rec.p I-1487; C-60/89, Monteil et Samanni [1991] Rec I-1547; C-112/89, Upjohn [1991] Rec I-1703; C-290/90, Commission / République fédérale d'Allemagne [1992] Rec I-3317; C-219/91, Ter Voort [1992] Rec I-5485.

Par ailleurs, l'existence de risques sanitaires est traditionnellement l'un des critères employés par la Cour de justice pour classer un produit comme médicament¹¹. Il résulte de l'objectif de la protection sanitaire poursuivie par la législation pharmaceutique communautaire que les dispositions rigoureuses de cette législation doivent s'appliquer aux produits présentant des risques potentiels pour la santé (comme cela semble évident pour les médicaments de thérapie innovante), en cas de doute sur leur classification¹².

Cependant, cela ne signifie pas que les médicaments de thérapie innovante seront soumis aux mêmes exigences techniques que les médicaments «classiques». Au contraire, le type et la quantité de données pré-cliniques/cliniques nécessaires pour démontrer leur qualité, leur sécurité et leur efficacité doivent être extrêmement spécifiques et prendre pleinement en considération leurs caractéristiques biologiques, fonctionnelles et structurelles.

Champ d'application

La proposition vise tous les médicaments de thérapie innovante relevant du champ d'application général de la législation communautaire sur les médicaments¹³, *c'est-à-dire «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»*. Les produits qui sont à la fois élaborés dans leur intégralité et utilisés dans un seul hôpital conformément à une prescription médicale délivrée pour un patient individuel, sont exclus du champ d'application de la proposition. Des exemples détaillés concernant cet aspect de la proposition figurent dans l'analyse d'impact.

3.2. Procédure d'autorisation de mise sur le marché

Principes généraux

L'expérience acquise dans le domaine de la biotechnologie moderne, où les compétences scientifiques sont souvent limitées, souligne la nécessité d'établir des procédures centralisées d'autorisation de produits thérapeutiques dérivés de la biotechnologie. Cette mise en commun des compétences de tous les États membres permet de garantir un niveau élevé d'évaluation scientifique dans toute l'Union européenne et de préserver ainsi la confiance des patients et des praticiens dans leur évaluation. C'est particulièrement important pour les médicaments de thérapie innovante qui résultent souvent de processus et de technologies fortement innovateurs qui ne sont pas encore bien établis.

Le principe d'une autorisation de mise sur le marché communautaire obligatoire est déjà établi pour les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique issus de l'un des procédés biotechnologiques mentionnés en annexe au règlement (CE) n°726/2004. Il est proposé d'appliquer le même principe d'autorisation de mise sur le marché communautaire obligatoire «centralisée» à tous les médicaments de thérapie innovante, y compris les produits issus de l'ingénierie tissulaire afin d'assurer le fonctionnement efficace du marché intérieur dans le secteur de la biotechnologie et de permettre aux entreprises de profiter de l'accès direct au marché communautaire. Comme pour d'autres produits autorisés

¹¹ Monteil et Samanni, paragraphe 29; Delattre, paragraphe 35; Commission/République fédérale d'Allemagne, paragraphe 17.

¹² voir également l'article 2, paragraphe 2 de la directive 2001/83/CE, modifiée par la directive 2004/27/CE.

¹³ Article 2, paragraphe 1 de la directive 2001/83/CE, modifiée par la directive 2004/27/CE.

en application de la procédure centralisée, l'évaluation scientifique serait effectuée par des experts des États membres dans le cadre du réseau coordonné par l'EMA.

Comité des thérapies innovantes (CTI)

Au sein de l'EMA, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) est chargé d'élaborer l'avis émis par l'Agence sur toutes questions scientifiques concernant l'évaluation de médicament à usage humain et de veiller à la cohérence de l'analyse du rapport risques/avantages de toutes les catégories de médicaments.

Néanmoins, l'évaluation de médicament de thérapie innovante requiert souvent des compétences très pointues qui vont au delà du domaine pharmaceutique traditionnel et couvrent des domaines limites concernant d'autres secteurs tels que la biotechnologie ou les dispositifs médicaux. C'est la raison pour laquelle il est proposé de créer au sein de l'EMA, un comité des thérapies innovantes (Committee for Advanced Therapies: CAT) que le CHMP devrait consulter en ce qui concerne l'analyse des données relatives aux médicaments de thérapie innovante, tout en conservant la responsabilité des avis scientifiques finals émis.

Ainsi, le CAT aura pour tâche principale d'émettre un avis scientifique sur toutes données concernant les médicaments de thérapie innovante.

Le CAT travaillera en étroite collaboration avec le CHMP et sous sa direction générale. Une procédure clairement définie assortie de délais stricts est établie afin d'éviter tous retards dans l'autorisation de mise sur le marché de ses produits. La composition de ce nouveau comité devrait refléter la nature multidisciplinaire du domaine et assurer une couverture appropriée de tous les domaines scientifiques concernant les thérapies innovantes. Des associations de malades et les chirurgiens disposant d'une expérience scientifique des médicaments de thérapie innovante devraient être également représentés.

Procédure d'évaluation

Le CHMP consultera le CAT pour toute évaluation des médicaments de thérapie innovante. Un certain nombre de mécanismes sont prévus dans la proposition pour éviter les avis divergents entre le CHMP et le CAT. Le CAT peut être également consulté pour d'autres médicaments qui, bien qu'il ne soient pas classés comme médicaments de thérapie innovante, peuvent requérir des compétences spécifiques liées au CAT pour l'évaluation de leur qualité, sécurité ou efficacité.

3.3. Demandes d'autorisation de mise sur le marché

Principes généraux

D'une façon générale, les médicaments de thérapie innovante sont des produits dérivés de la biotechnologie. Ils doivent donc être soumis aux mêmes principes réglementaires prioritaires que d'autres types de médicaments dérivés de la biotechnologie tels que les produits mis au point au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

Exigences techniques

Les exigences techniques «pharmaceutique classique» ne concernent pas directement les médicaments de thérapie innovante en raison de leurs propriétés structurales, fonctionnelles et biologiques spécifiques. Il pourra être nécessaire d'accorder une attention particulière à la

viabilité ou la prolifération des cellules, aux conditions cliniques dans lesquelles les produits sont utilisés ou à leur mode d'action particulier.

En ce qui concerne les thérapies géniques et cellulaires, le type et la quantité de données relatives à la qualité et de données pré-cliniques et cliniques nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits sont déjà définis à l'annexe I de la directive 2001/83/CE et par les lignes directrices EMEA.

Il est proposé de suivre la même démarche pour les produits issus de l'ingénierie tissulaire: modifier l'annexe I de la directive 2001/83/CE afin de définir les exigences techniques propres à ces produits particuliers et compléter ces exigences par des lignes directrices élaborées en consultation avec toutes les parties intéressées.

Autres exigences

La directive 2004/23/CE établit des normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains. Comme pour les tissus et cellules humains contenus dans les médicaments de thérapie innovante, la directive 2004/23/CE ne devrait être d'application qu'en ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle étant donné que le règlement proposé s'applique aux autres aspects.

Les médicaments de thérapie innovante peuvent également inclure, comme partie intégrante du produit, des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs, définis respectivement par la directive 93/42/CEE et la directive 90/385/CEE. Dans ce cas, la partie «dispositif» doit satisfaire aux exigences essentielles définies dans ces directives. L'EMEA, offrirait par l'intermédiaire du CAT un système de «guichet unique» qui évaluerait tous les aspects (y compris les aspects «dispositif» du produit). Cependant, si la partie dispositif a déjà été évaluée et certifiée par un organisme notifié, cette certification devrait être pleinement prise en considération par le CAT pour l'évaluation finale du médicament concerné.

3.4. Aspects postérieurs à l'autorisation

De par leur nature même, les médicaments de thérapie innovante peuvent demeurer dans le corps humain pour une période plus longue que les médicaments «classiques». Ainsi le suivi de patients à long terme et la surveillance postérieure à l'autorisation sont des aspects fondamentaux de ces médicaments. Il est donc essentiel de veiller, lorsque cela se justifie pour des raisons de santé publique, à ce que le demandeur mette en place un système de gestion des risques adéquat afin de traiter ces questions essentielles.

De même, un système permettant une traçabilité complète du patient, ainsi que du médicament et de ses matériaux constitutifs, est indispensable pour contrôler la sécurité des médicaments de thérapie innovante dans une perspective à long terme et devrait donc être exigé. Ce système de traçabilité doit être compatible avec les exigences définies dans la directive 2004/23/CE concernant le don, l'obtention et le contrôle des tissus et des cellules humains, y compris les aspects liés à la protection et à la confidentialité des données et à l'anonymat du donneur et du receveur.

3.5. Aspects éthiques

Principes généraux

Le règlement proposé respecte les droits et libertés fondamentaux et observe les principes qui sont reconnus par la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne¹⁴. Il tient également compte, selon le cas, de la Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'homme et la biomédecine (Convention «Oviedo»¹⁵).

La question des cellules souches embryonnaires a été abondamment débattue lors de l'adoption de la directive sur la qualité et la sécurité des tissus et cellules humains (directive 2004/23/CE). Dans ce contexte, les législateurs ont reconnu l'absence, à ce jour, de consensus entre les États membres sur les décisions harmonisées qui pourraient être prises au niveau de l'UE concernant l'usage ou l'interdiction des cellules souches embryonnaires. Ainsi, la réglementation ou l'interdiction de cette utilisation devrait demeurer une responsabilité nationale. Si, cependant, un usage particulier de ces cellules est autorisé par un État membre donné, il convient de veiller à ce que toutes les dispositions nécessaires à la protection de la santé publique et à la garantie du respect des droits fondamentaux soient effectivement appliquées d'une manière harmonisée dans toute la Communauté¹⁶.

Il est proposé de suivre la même logique dans la présente proposition. Le règlement proposé n'interfère pas avec la législation nationale interdisant ou limitant l'utilisation d'un type particulier de cellules humaines ou animales, ou la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments basés sur ce type de cellule. Des dispositions explicites ont été ajoutées à la proposition pour clarifier ce point.

Don volontaire et non rémunéré

Comme l'expose la directive 2004/23/CE, les médicaments à base de cellules et de tissus humains devraient s'appuyer sur le principe du don volontaire et non rémunéré, de l'anonymat du donneur et du receveur, de l'altruisme du donneur et de la solidarité entre donneur et receveur. Les dons de tissus et cellules volontaires et non rémunérés constituent un facteur de nature à contribuer au relèvement des normes de sécurité des tissus et cellules et, partant, à la protection de la santé humaine.

3.6. Aspects liés à la compétitivité

Le fait que les médicaments de thérapie innovante relèvent du cadre réglementaire général applicable aux médicaments implique que toutes les mesures d'incitation et dispositions de ce cadre relatives à la compétitivité s'appliquent directement à ces produits. Celles-ci incluent:

- l'accès direct et harmonisé au marché communautaire par une autorisation de mise sur le marché communautaire sans préjudice des interdictions nationales mentionnées dans les sections 3 et 5;

¹⁴ JO C 364 du 18.12.2000, p.1

¹⁵ <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/164.htm>

¹⁶ Considérant (12) et article 4, paragraphe 3 de la directive 2004/23/CE.

- une période de protection des données harmonisées (la règle dite «8+2+1»)¹⁷;
- la possibilité d’être qualifié de médicament orphelin¹⁸;
- la possibilité d’une procédure d’évaluation accélérée¹⁹;
- l’option d’obtenir des autorisations de mise sur le marché conditionnelles ou de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles²⁰;
- Des mesures d’incitation financière spécifiques et une aide administrative en faveur des petites et moyennes entreprises (PME)²¹.

La proposition prévoit également les mesures d’incitation spécifiques suivantes:

- Une réduction de 90% des honoraires perçus pour la fourniture de conseils scientifiques par l’EMA en ce qui concerne les thérapies innovantes, quelle que soit la dimension économique du demandeur;
- Un système d’évaluation rapide et de certification de la qualité et la fourniture de données de sécurité non-cliniques par l’Agence, indépendamment de toute demande d’autorisation de mise sur le marché, pour les PME mettant au point des médicaments de thérapie innovante. Ce système est conçu pour aider les PME qui font porter leurs efforts sur les aspects de développement initial mais ne conduisent pas d’essais cliniques ultérieurs. La certification des données «de développement initial» par l’Agence devrait offrir un important argument de vente aux entreprises souhaitant accorder une licence d’exploitation de leur technologie à des entreprises plus importantes.

¹⁷ Article 14, paragraphe 11 du règlement (CE) n°726/2004.

¹⁸ Règlement (CE) n°141/2000, JO L 18 du 22.1.2000, p. 1

¹⁹ Article 14, paragraphe 9 du règlement (CE) n°726/2004.

²⁰ Article 14, paragraphes 7 et 14, paragraphe 8 du règlement (CE) n°726/2004.

²¹ article 70, paragraphe 2 du règlement (CE) n°726/2004.

Proposition de

RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

**concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE
ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004**

(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 Commission²²,

vu l'avis du Comité économique et social européen²³,

vu l'avis du Comité des régions²⁴,

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité²⁵,

considérant ce qui suit:

- (1) Des progrès scientifiques récents en biotechnologie cellulaire et moléculaire ont conduit à la mise au point de thérapies innovantes, telles que la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou l'ingénierie tissulaire. Cette discipline naissante, la biomédecine, offre de nouvelles possibilités de traitement des maladies et des dysfonctionnements du corps humain.
- (2) Dans la mesure où ces produits de thérapie innovante sont présentés comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou comme pouvant être employés chez l'homme ou administrés à celui-ci en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques à travers une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, ils constituent des médicaments biologiques au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, et de l'annexe I de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain²⁶. En conséquence, toute réglementation régissant leur production, leur distribution ou leur utilisation doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.

²² JO C du, p. .

²³ JO C du, p. .

²⁴ JO C du, p. .

²⁵ JO C du, p. .

²⁶ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2004/27/CE (JO L 136 du 30.4.2004, p. 34).

- (3) Pour des raisons de clarté, les produits thérapeutiques complexes doivent avoir une définition juridique précise. Les médicaments de thérapie génique et les médicaments de thérapie cellulaire somatique ont été définis à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, mais il n'y a pas encore de définition juridique des produits issus de l'ingénierie tissulaire.
- (4) En raison de la nouveauté, de la complexité et de la spécificité technique des médicaments de thérapie innovante, des règles harmonisées particulières sont nécessaires pour assurer leur libre circulation dans la Communauté et le bon fonctionnement du marché intérieur dans le secteur de la biotechnologie.
- (5) Il importe que les médicaments de thérapie innovante soient réglementés dans la mesure où ils sont destinés à être mis sur le marché dans les États membres et sont préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel, au sens de l'article 2, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE. Il convient donc d'exclure du champ d'application du présent règlement les médicaments de thérapie innovante qui sont à la fois préparés entièrement et utilisés dans un hôpital, selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé.
- (6) Il importe que la réglementation des médicaments de thérapie innovante au niveau communautaire ne porte pas atteinte aux décisions prises par les États membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines, par exemple les cellules souches embryonnaires, ou de cellules animales. Il convient qu'elle n'influence pas non plus l'application des législations nationales interdisant ou limitant la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci.
- (7) Le présent règlement respecte les droits fondamentaux et observe les principes inscrits dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne²⁷ et tient également compte de la Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine.
- (8) Tous les autres médicaments biotechnologiques modernes actuellement réglementés au niveau communautaire sont déjà soumis à une procédure centralisée d'autorisation, qui prévoit une évaluation scientifique unique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit, réalisée selon les exigences les plus strictes par l'Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée «l'Agence»). Il y a lieu que cette procédure soit également obligatoire pour les médicaments de thérapie innovante afin de remédier à la pénurie d'expertise communautaire, d'assurer un niveau élevé d'évaluation scientifique de ces médicaments dans la Communauté, de préserver la confiance des patients et des professions médicales dans l'évaluation et de faciliter l'accès de ces technologies novatrices au marché communautaire.
- (9) L'évaluation des médicaments de thérapie innovante demande souvent une expertise très spécifique, qui va au-delà du domaine pharmaceutique traditionnel et comprend des aspects à la frontière d'autres disciplines, telles que la biotechnologie et les dispositifs médicaux. C'est pourquoi il convient de créer, au sein de l'Agence, un

²⁷ JO C 364 du 18.12.2000, p. 1.

comité des thérapies innovantes, que le comité des médicaments à usage humain de l'Agence devra consulter à propos de l'évaluation des données relatives aux médicaments de thérapie innovante avant d'émettre son avis scientifique final. En outre, le comité des thérapies innovantes pourra également être consulté pour l'évaluation de tout autre médicament nécessitant une expertise spécifique relevant de son domaine de compétence.

- (10) Il convient que ce comité des thérapies innovantes rassemble les meilleurs experts communautaires disponibles en matière de médicaments de thérapie innovante. Il y a lieu que la composition du comité des thérapies innovantes assure une couverture appropriée des domaines scientifiques en rapport avec celles-ci, y compris la thérapie génique, la thérapie cellulaire, l'ingénierie tissulaire, les dispositifs médicaux, la pharmacovigilance et l'éthique. Les associations de patients et les médecins ayant une expérience scientifique des médicaments de thérapie innovante doivent également être représentés.
- (11) Afin de garantir la cohérence scientifique et l'efficacité du système, il convient que l'Agence assure la coordination entre le comité des thérapies innovantes et ses autres comités, groupes consultatifs et groupes de travail, notamment le comité des médicaments à usage humain, le comité des médicaments orphelins et le groupe scientifique consultatif.
- (12) Il importe que les médicaments de thérapie innovante soient soumis aux mêmes principes réglementaires que les autres types de médicaments biotechnologiques. Cependant, les exigences techniques peuvent être très spécifiques, notamment le type et la quantité de données de qualité ainsi que de données précliniques et cliniques nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Si ces exigences sont déjà définies à l'annexe I de la directive 2001/83/CE dans le cas des médicaments de thérapie génique et des médicaments de thérapie cellulaire somatique, elles doivent encore l'être pour ce qui est des produits issus de l'ingénierie tissulaire. Il convient de le faire selon une procédure comportant suffisamment de souplesse pour tenir compte aisément de l'évolution rapide de la science et de la technologie.
- (13) La directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004²⁸ établit des normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains. Le règlement proposé ne déroge pas aux principes fondamentaux énoncés dans cette directive, mais les complète, le cas échéant, par des exigences supplémentaires. Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou des tissus humains, il y a lieu que la directive 2004/23/CE ne s'applique qu'en ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle, les autres aspects étant couverts par le présent règlement.
- (14) En principe, les cellules ou tissus humains contenus dans les médicaments de thérapie innovante doivent provenir de dons volontaires et non rémunérés. Les dons de tissus et cellules, volontaires et non rémunérés, constituent un facteur de nature à contribuer au relèvement des normes de sécurité des tissus et cellules et, partant, à la protection de la santé humaine.

²⁸ JO L 102 du 7.4.2004, p. 48.

- (15) Il convient que les essais cliniques des médicaments de thérapie innovante soient menés conformément aux principes généraux et aux exigences éthiques énoncés dans 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 humain²⁹. Il importe toutefois de définir des règles particulières, en adaptant la directive 2005/28/CE du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments³⁰, afin de tenir pleinement compte des caractéristiques techniques spécifiques des médicaments de thérapie innovante.
- (16) Il importe que la production de médicaments de thérapie innovante soit conforme aux principes des bonnes pratiques de fabrication, tels que définis par la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain³¹. En outre, il convient de définir des lignes directrices spécifiques aux médicaments de thérapie innovante, de manière à refléter correctement la nature particulière de leur processus de fabrication.
- (17) Les médicaments de thérapie innovante peuvent inclure des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs. Il convient que ceux-ci satisfassent, respectivement, aux exigences essentielles énoncées dans la directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux³² et dans la directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs³³, afin qu'un niveau de qualité et de sécurité suffisant soit assuré.
- (18) Il y a lieu d'établir des règles spécifiques afin d'adapter les exigences de la directive 2001/83/CE relatives au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice aux spécificités techniques des médicaments de thérapie innovante.
- (19) Le suivi à long terme des patients et la pharmacovigilance sont des aspects fondamentaux des médicaments de thérapie innovante. Lorsque des raisons de santé publique le justifient, il y a donc lieu que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soit tenu de mettre en place un système approprié de gestion des risques afin de traiter ces aspects.
- (20) Un système permettant une traçabilité complète du patient, du produit et de ses matières premières est essentiel au suivi de la sécurité des médicaments de thérapie innovante. Il convient que l'établissement et la mise en œuvre de ce système soient

²⁹ JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

³⁰ JO L 91 du 9.4.2005, p. 13.

³¹ JO L 262 du 14.10.2003, p. 22.

³² JO L 169 du 12.7.1993, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1882/2003 du Parlement européen et du Conseil (JO L 284 du 31.10.2003, p. 1)

³³ JO L 189 du 20.7.1990, p. 17. Directive modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1882/2003 du Parlement européen et du Conseil (JO L 284 du 31.10.2003, p. 1)

réalisés de manière à assurer la cohérence et la compatibilité avec les exigences de traçabilité contenues dans la directive 2004/23/CE pour ce qui est des cellules et tissus humains, et dans la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE³⁴. Il importe que le système de traçabilité respecte également les dispositions de la directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données³⁵.

- (21) Comme la science évolue très rapidement dans ce domaine, il convient que les entreprises qui mettent au point des médicaments de thérapie innovante puissent demander des avis scientifiques à l'Agence, y compris en ce qui concerne les activités postérieures à l'autorisation. À titre d'incitation, il importe de maintenir au minimum la redevance due pour de tels conseils scientifiques.
- (22) Il convient que l'Agence soit habilitée à formuler des recommandations scientifiques concernant la conformité d'un produit donné à base de cellules ou de tissus aux critères scientifiques qui définissent les médicaments de thérapie innovante, afin d'aborder, le plus tôt possible, les questions concernant la délimitation de la frontière avec d'autres domaines, tels que les cosmétiques ou les dispositifs médicaux, susceptibles de se poser à mesure que la science évolue.
- (23) Les études nécessaires pour démontrer la qualité et la sécurité non clinique des médicaments de thérapie innovante sont souvent réalisées par des petites et moyennes entreprises. Afin d'inciter à la réalisation de ces études, il convient d'introduire un système d'évaluation et de certification des résultats par l'Agence, indépendamment de toute demande d'autorisation de mise sur le marché. Ce système doit aussi viser à faciliter l'évaluation de toute demande ultérieure d'autorisation de mise sur le marché reposant sur les mêmes données.
- (24) Afin de tenir compte des développements scientifiques et techniques, il importe que la Commission soit habilitée à adopter toute modification nécessaire des exigences techniques applicables aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments de thérapie innovante, au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice.
- (25) Il convient de prévoir des dispositions en vue de l'établissement d'un rapport sur la mise en œuvre du présent règlement à la lumière de l'expérience acquise, une attention particulière étant accordée aux différents types de médicaments de thérapie innovante autorisés.
- (26) Les avis du comité scientifique des médicaments et des dispositifs médicaux, en ce qui concerne l'ingénierie tissulaire, et du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies ont été pris en considération, ainsi que l'expérience internationale dans ce domaine.

³⁴ JO L 33 du 8.2.2003, p. 30.

³⁵ JO L 281 du 23.11.1995, p. 31. Directive modifiée par le règlement (CE) n° 1882/2003 (JO L 284 du 31.10.2003, p. 1).

- (27) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre du présent règlement 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 Commission³⁶.
- (28) Il convient donc de modifier en conséquence la directive 2001/83/CE et 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 médicaments³⁷,

ONT ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

CHAPITRE 1 OBJET ET DÉFINITIONS

Article premier

Objet

Le présent règlement établit des règles spécifiques pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante.

Article 2

Définitions

1. Outre les définitions figurant à l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE et à l'article 3, points a) à l) et o) à q), de la directive 2004/23/CE, les définitions suivantes s'appliquent aux fins du présent règlement:
 - (a) «médicament de thérapie innovante»: l'un des médicaments à usage humain suivants:
 - un médicament de thérapie génique tel que défini dans la partie IV de l'annexe I de la directive 2001/83/CE;
 - un médicament de thérapie cellulaire somatique tel que défini dans la partie IV de l'annexe I de la directive 2001/83/CE;
 - un produit issu de l'ingénierie tissulaire tel que défini au point (b);

³⁶ JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

³⁷ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

- (b) «produit issu de l'ingénierie tissulaire»: un produit qui:
- contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué; et
 - est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but;

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des échafaudages ou des matrices;

- (c) «cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire»: des cellules ou tissus qui répondent au moins à l'un des points énumérés à l'annexe I;
- (d) «médicament combiné de thérapie innovante»: un médicament de thérapie innovante qui satisfait les conditions suivantes:
- il doit inclure, parmi ses parties intégrantes, un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE;
 - sa partie cellulaire ou tissulaire doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui ne peut être considérée comme accessoire de celle des dispositifs précités.
2. Un médicament de thérapie innovante contenant à la fois des cellules ou tissus autologues (provenant du patient lui-même) et des cellules ou tissus allogéniques (provenant d'un autre être humain) est considéré comme étant à usage allogénique.
3. Un produit qui peut répondre à la fois à la définition de «produit issu de l'ingénierie tissulaire» et à celle de «médicament de thérapie cellulaire somatique» est considéré comme un produit issu de l'ingénierie tissulaire.

CHAPITRE 2

EXIGENCES EN MATIÈRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Article 3

Don, obtention et contrôle

Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou tissus humains, le don, l'obtention et le contrôle de ces cellules ou tissus sont effectués conformément aux dispositions de la directive 2004/23/CE.

Article 4

Essais cliniques

1. Les règles établies à l'article 6, paragraphe 7, ainsi qu'à l'article 9, paragraphes 4 et 6, de la directive 2001/20/CE en ce qui concerne les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique s'appliquent aux produits issus de l'ingénierie tissulaire.
2. La Commission modifie la directive 2005/28/CE, conformément à la procédure visée à l'article 26, paragraphe 2, afin de tenir compte des caractéristiques spécifiques des médicaments de thérapie innovante.
3. La Commission formule des lignes directrices détaillées relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne spécifiquement les médicaments de thérapie innovante.

Article 5

Bonnes pratiques de fabrication

Des lignes directrices détaillées, conformes aux principes des bonnes pratiques de fabrication et concernant spécifiquement les médicaments de thérapie innovante sont publiées par la Commission.

Article 6

Questions spécifiques aux dispositifs médicaux

1. Tout dispositif médical faisant partie d'un médicament combiné de thérapie innovante répond aux exigences essentielles énoncées à l'annexe I de la directive 93/42/CEE.
2. Tout dispositif médical implantable actif faisant partie d'un médicament combiné de thérapie innovante répond aux exigences essentielles énoncées à l'annexe I de la directive 90/385/CEE.

Article 7

Exigences spécifiques concernant les produits issus de l'ingénierie tissulaire

Outre les exigences figurant à l'article 6, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, les demandes d'autorisation concernant un produit issu de l'ingénierie tissulaire incluent une description des caractéristiques physiques et du fonctionnement dudit produit, ainsi qu'une description de ses méthodes de conception, conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE.

Article 8

Exigences techniques

La Commission modifie l'annexe I de la directive 2001/83/CE, conformément à la procédure visée à l'article 26, paragraphe 2, du présent règlement, de manière à établir des exigences techniques spécifiques aux produits issus de l'ingénierie tissulaire, notamment celles visées à l'article 7, afin de tenir compte de l'évolution de la science et de la technique.

CHAPITRE 3 PROCÉDURE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Article 9

Procédure d'évaluation

1. Le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée «l'Agence») consulte le comité des thérapies innovantes sur toute évaluation scientifique des médicaments de thérapie innovante nécessaire à la formulation des avis scientifiques visés à l'article 5, paragraphes 2 et 3, du règlement (CE) n° 726/2004. Le comité des thérapies innovantes est également consulté en cas de réexamen d'un avis conformément à l'article 9, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.
2. Le rapporteur ou le corapporteur désigné par le comité des médicaments à usage humain conformément à l'article 62 du règlement (CE) n° 726/2004 est membre du comité des thérapies innovantes. Ce membre est également rapporteur ou corapporteur du comité des thérapies innovantes.
3. L'avis formulé par le comité des thérapies innovantes au titre du paragraphe 1 est transmis en temps utile au président du comité des médicaments à usage humain, de sorte que le délai fixé à l'article 6, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004 puisse être respecté.
4. Lorsque l'avis scientifique concernant un médicament de thérapie innovante formulé par le comité des médicaments à usage humain en vertu de l'article 5, paragraphes 2 et 3, du règlement (CE) n° 726/2004 n'est pas conforme à l'avis du comité des thérapies innovantes, le comité des médicaments à usage humain annexe à son avis une explication circonstanciée des raisons scientifiques ayant motivé les différences.
5. L'Agence établit des procédures spécifiques pour l'application des paragraphes 1 à 4.

Article 10

Médicaments combinés de thérapie innovante

1. Dans le cas d'un médicament combiné de thérapie innovante, l'ensemble du produit est évalué par l'Agence, y compris tout dispositif médical ou tout dispositif médical implantable actif qu'il contient.
2. Lorsque le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif faisant partie d'un médicament combiné de thérapie innovante a déjà été évalué par un organisme notifié conformément à la directive 93/42/CEE ou à la directive 90/385/CEE, l'Agence tient compte des résultats obtenus à cette occasion dans son évaluation du médicament concerné.

L'Agence peut demander à l'organisme notifié de lui transmettre toute information relative aux résultats de l'évaluation qu'il a réalisée. L'organisme notifié communique ces informations dans un délai d'un mois.

CHAPITRE 4 RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Article 11

Résumé des caractéristiques du produit

Par dérogation à l'article 11 de la directive 2001/83/CE, le résumé des caractéristiques du produit, dans le cas des médicaments de thérapie innovante, contient les informations énumérées à l'annexe II, dans l'ordre indiqué.

Article 12

Emballage extérieur/conditionnement primaire

Par dérogation à l'article 54 et à l'article 55, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, les indications énumérées à l'annexe III figurent sur l'emballage extérieur des médicaments de thérapie innovante ou, en l'absence d'un emballage extérieur, sur le conditionnement primaire.

Article 13

Conditionnement primaire spécial

Outre les indications prévues à l'article 55, paragraphes 2 et 3, de la directive 2001/83/CE, les indications suivantes figurent sur le conditionnement primaire des médicaments de thérapie innovante:

- a) les codes uniques du don et du produit visés à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 2004/23/CE;
- b) dans le cas des médicaments de thérapie innovante à usage autologue, l'identifiant unique du patient et la mention «Usage autologue uniquement».

Article 14

Notice

1. Par dérogation à l'article 59, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, la notice d'un médicament de thérapie innovante est rédigée conformément au résumé des caractéristiques du produit et inclut les informations énumérées à l'annexe IV, dans l'ordre indiqué.
2. La notice reflète les résultats de la consultation de groupes cibles de patients, de sorte que sa lisibilité, sa clarté et sa facilité d'utilisation soient assurées.

CHAPITRE 5 EXIGENCES APPLICABLES APRÈS L'AUTORISATION

Article 15

Gestion des risques après l'autorisation

1. Outre les exigences de pharmacovigilance instaurées par les articles 21 à 29 du règlement (CE) n° 726/2004, le demandeur précise, dans sa demande d'autorisation de mise sur le marché, les mesures envisagées pour assurer le suivi de l'efficacité des médicaments de thérapie innovante.
2. Lorsqu'il existe un motif de préoccupation particulier, la Commission peut, sur avis de l'Agence, exiger au titre de l'autorisation de mise sur le marché la mise en place d'un système de gestion des risques ayant pour but de déceler, prévenir ou réduire au minimum les risques liés aux médicaments de thérapie innovante, ainsi que l'évaluation de l'efficacité de ce système, ou la réalisation d'études spécifiques par le titulaire de l'autorisation après la mise sur le marché et leur présentation pour examen à l'Agence.

En outre, l'Agence peut demander la présentation de rapports additionnels évaluant l'efficacité de tout système de gestion des risques et les résultats de toute étude qui aurait été réalisée.

L'évaluation de l'efficacité des éventuels systèmes de gestion des risques et les résultats des études effectuées sont inclus dans les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité, visés à l'article 24, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004.

3. L'Agence informe immédiatement la Commission si elle constate que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne s'est pas conformé aux exigences visées au paragraphe 2.
4. L'Agence établit des lignes directrices détaillées concernant la mise en œuvre des paragraphes 1, 2 et 3.

Article 16

Traçabilité

1. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché concernant un médicament de thérapie innovante établit et tient à jour un système assurant la traçabilité du médicament concerné ainsi que de ses matières de départ et matières premières, y compris toutes les substances en contact avec les éventuels tissus ou cellules, depuis la source jusqu'à l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation où le produit est utilisé, en passant par les étapes de fabrication, de conditionnement, de transport et de livraison.
2. L'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation où est utilisé le médicament de thérapie innovante établissent et tiennent à jour un système permettant la traçabilité du patient et du produit. Ce système comporte suffisamment de détails pour que l'on puisse relier chaque produit au patient qui l'a reçu et inversement.
3. Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou tissus humains, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation où le médicament est utilisé s'assurent que les systèmes de traçabilité établis conformément aux paragraphes 1 et 2 complètent et respectent les exigences énoncées aux articles 8 et 14 de la directive 2004/23/CE pour ce qui est des cellules et tissus humains autres que les cellules sanguines, et aux articles 14 et 24 de la directive 2002/98/CE pour ce qui est des cellules sanguines humaines.
4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conserve les données visées au paragraphe 1 pendant au moins 30 ans après la mise sur le marché du produit, ou plus longtemps si la Commission en fait une condition de l'autorisation de mise sur le marché.
5. En cas de faillite ou de liquidation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, lorsque celle-ci n'est pas transférée à une autre entité juridique, les données visées au paragraphe 1 sont transmises à l'Agence.
6. Si l'autorisation de mise sur le marché est suspendue ou retirée, le titulaire reste soumis aux obligations énoncées aux paragraphes 1, 3 et 4.
7. La Commission établit des lignes directrices détaillées concernant la mise en œuvre des paragraphes 1 à 6, en particulier en ce qui concerne le type et la quantité de données visées au paragraphe 1.

CHAPITRE 6 MESURES INCITATIVES

Article 17

Avis scientifique

1. Le demandeur ou le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché peut solliciter l'avis de l'Agence sur la conception et la réalisation de la pharmacovigilance et du système de gestion des risques visé à l'article 15.
2. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 297/95, une réduction de 90 % s'applique à la redevance due à l'Agence pour tout avis visé au paragraphe 1 et à l'article 57, paragraphe 1, point n), du règlement (CE) n° 726/2004 dans le cas des médicaments de thérapie innovante.

Article 18

Recommandation scientifique concernant la classification en tant que thérapie innovante

1. Tout demandeur ayant mis au point un produit à base de cellules ou de tissus peut demander à l'Agence de formuler une recommandation scientifique visant à déterminer si le produit concerné répond, d'un point de vue scientifique, à la définition de médicament de thérapie innovante. L'Agence formule cette recommandation après avoir consulté la Commission.
2. L'Agence publie le résumé des recommandations émises conformément au paragraphe 1, après suppression de toutes les informations présentant un caractère de confidentialité commerciale.

Article 19

Certification de la qualité et des données non cliniques

Les petites et moyennes entreprises qui mettent au point un médicament de thérapie innovante peuvent soumettre à l'Agence toutes les données sur la qualité et, lorsqu'elles sont disponibles, les données non cliniques requises au titre des modules 3 et 4 de l'annexe I de la directive 2001/83/CE, en vue d'une évaluation scientifique et d'une certification.

La Commission établit des dispositions relatives à l'évaluation et à la certification de ces données, conformément à la procédure visée à l'article 26, paragraphe 2.

CHAPITRE 7 COMITÉ DES THÉRAPIES INNOVANTES

Article 20

Comité des thérapies innovantes

1. Un comité des thérapies innovantes est institué au sein de l'Agence.
2. Sous réserve des dispositions du présent règlement, le règlement (CE) n° 726/2004 s'applique au comité des thérapies innovantes.
3. Le directeur exécutif de l'Agence assure une coordination appropriée entre le comité des thérapies innovantes et les autres comités de l'Agence, notamment le comité des médicaments à usage humain, le comité des médicaments orphelins, leurs groupes de travail et tout autre groupe scientifique consultatif.

Article 21

Composition du comité des thérapies innovantes

1. Le comité des thérapies innovantes est composé des membres suivants:
 - (a) cinq membres et cinq suppléants du comité des médicaments à usage humain, nommés par celui-ci;
 - (b) un membre et un suppléant nommés par chaque État membre dont l'autorité compétente nationale n'est pas représentée parmi les membres et les suppléants nommés par le comité des médicaments à usage humain;
 - (c) quatre membres nommés par la Commission, sur la base d'un appel public de manifestations d'intérêt, dont deux représentants des médecins et deux représentants d'associations de patients.
2. Tous les membres du comité des thérapies innovantes sont choisis pour leurs qualifications scientifiques ou pour leur expérience en matière de médicaments de thérapie innovante. Aux fins du point b) du paragraphe 1, les États membres coopèrent, sous la coordination du directeur exécutif de l'Agence, afin de faire en sorte que la composition finale du comité des thérapies innovantes assure une couverture appropriée et équilibrée des domaines scientifiques en rapport avec celles-ci, y compris les dispositifs médicaux, l'ingénierie tissulaire, la thérapie génique, la thérapie cellulaire, la biotechnologie, la pharmacovigilance, la gestion des risques et l'éthique.
3. Les membres du comité des thérapies innovantes sont nommés pour une période de trois ans renouvelable. Ils peuvent être accompagnés d'experts lors des réunions du comité.

4. Le comité des thérapies innovantes élit parmi ses membres un président, pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois.
5. Le nom et les qualifications scientifiques des membres sont publiés par l'Agence.

Article 22

Conflits d'intérêt

1. Les membres et les experts du comité des thérapies innovantes s'engagent à agir au service de l'intérêt public et dans un esprit d'indépendance. Ils ne peuvent avoir, dans le secteur pharmaceutique, des dispositifs médicaux ou de la biotechnologie, d'intérêt financier ou autre qui serait de nature à compromettre leur impartialité.
2. Tout intérêt indirect susceptible d'avoir un lien avec le secteur pharmaceutique, des dispositifs médicaux ou de la biotechnologie est déclaré dans le registre visé à l'article 63, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.

Article 23

Mission du comité des thérapies innovantes

Le comité des thérapies innovantes exerce les tâches suivantes:

- (a) conseiller le comité des médicaments à usage humain sur toute donnée établie lors de la mise au point d'un médicament de thérapie innovante, en vue de la formulation d'un avis sur sa qualité, sa sécurité et son efficacité;
- (b) conseiller le comité des médicaments à usage humain, à sa demande, sur tout médicament pour lequel l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité pourrait nécessiter une expertise dans l'un des domaines scientifiques visés à l'article 21, paragraphe 2;
- (c) formuler un avis sur toute question liée aux médicaments de thérapie innovante, à la demande du directeur exécutif de l'Agence ou de la Commission;
- (d) prêter son assistance scientifique lors de l'élaboration de tout document concernant la réalisation des objectifs du présent règlement;
- (e) fournir, à la demande de la Commission, une expertise et des conseils scientifiques pour toute initiative communautaire liée à la mise au point de thérapies et de médicaments innovants nécessitant une expertise dans l'un des domaines scientifiques visés à l'article 21, paragraphe 2.

CHAPITRE 8 DISPOSITIONS GÉNÉRALES ET FINALES

Article 24

Adaptation des annexes

La Commission modifie les annexes I à IV, conformément à la procédure visée à l'article 26, paragraphe 2, afin de les adapter à l'évolution de la science et de la technique.

Article 25

Rapport

Dans les 5 ans suivant l'entrée en vigueur du présent règlement, la Commission publie un rapport général sur son application qui inclut des informations complètes sur les différents types de médicaments de thérapie innovante autorisés conformément au présent règlement.

Article 26

Procédure de comité

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain institué par l'article 121, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.
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.

Article 27

Modifications du règlement (CE) n° 726/2004

Le règlement (CE) n° 726/2004 est modifié comme suit:

- (1) L'article 56 est modifié comme suit:
 - (a) au paragraphe 1, le point *d bis*) suivant est inséré:
«*d bis*) du comité des thérapies innovantes;»

(b) au paragraphe 2, à la première phrase du premier alinéa, l'expression «paragraphe 1, points a) à d)» est remplacée par «paragraphe 1, points a) à d *bis*)».

(2) Dans l'annexe, le point 1 *bis* suivant est inséré:

«1 *bis*. Médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) n° [...] du Parlement européen et du Conseil (règlement concernant les médicaments de thérapie innovante)*].

* JO L [...] du [...], p. [...].»

Article 28

Modifications de la directive 2001/83/CE

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

(1) À l'article 3, le paragraphe 7 suivant est ajouté:

«7. aux médicaments de thérapie innovante, tels définis dans le règlement (CE) n° [...] du Parlement européen et du Conseil (règlement concernant les médicaments de thérapie innovante)*], à la fois préparés entièrement et utilisés dans un hôpital, selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé.

* JO L [...] du [...], p. [...].»

(2) À l'article 4, le paragraphe 5 suivant est ajouté:

«5. La présente directive et tous les règlements visés par celle-ci n'affectent pas l'application des législations nationales interdisant ou limitant l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines ou animales, ou la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci. Les États membres sont tenus de communiquer à la Commission les législations nationales concernées.»

(3) À l'article 6, le paragraphe 1, premier alinéa, est remplacé par le texte suivant:

«Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément aux dispositions combinées du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil* et du règlement (CE) n° [...] du Parlement européen et du Conseil (règlement concernant les médicaments de thérapie innovante)**].

* JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

** JO L [...] du [...], p. [...].»

Article 29

Période transitoire

1. Les médicaments de thérapie innovante légalement sur le marché de la Communauté en vertu de la législation nationale ou communautaire au moment de l'entrée en vigueur du présent règlement se conforment aux dispositions de celui-ci au plus tard deux ans après son entrée en vigueur.
2. Par dérogation à l'article 3, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 297/95, aucune redevance n'est due à l'Agence au titre des demandes d'autorisation des médicaments de thérapie innovante mentionnés au paragraphe 1.

Article 30

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il devient applicable [*trois mois après son entrée en vigueur*].

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le

Par le Parlement européen
Le président

Par le Conseil
Le président

ANNEXE I

Points visés à l'article 2, paragraphe 1, c)

Sont considérés comme «issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire» les cellules ou les tissus qui répondent au moins à l'un des points suivants:

- (1) Les cellules ou tissus ont été soumis à une importante manipulation, de sorte que leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurales originales utiles à la régénération, la réparation ou au remplacement prévus, sont modifiées.

Les manipulations suivantes ne sont pas considérées comme importantes :

- découpage
 - hachage
 - façonnage
 - centrifugation
 - trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes
 - stérilisation;
 - irradiation;
 - séparation, concentration ou purification de cellules;
 - filtration
 - lyophilisation;
 - congélation
 - cryoconservation
 - clarification.
- (2) Les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la(les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur;
 - (3) Les cellules ou les tissus constituent une partie d'un médicament combiné de thérapie innovante.

ANNEXE II

Résumé des caractéristiques du produit

1. Nom du médicament.

2. Composition du produit:

2.1. description générale du produit accompagné, le cas échéant, d'images et de dessins explicatifs ;

2.2. composition qualitative et quantitative en substances actives et autres constituants du produit dont la connaissance est nécessaire à une utilisation, une administration ou une implantation correctes du produit. Si le produit contient des cellules ou des tissus, ils doivent être décrits de manière détaillée et leur origine spécifique indiquée.

3. Forme pharmaceutique.

4. Informations cliniques :

4.1. indications thérapeutiques,

4.2. dosage et instructions détaillées relatives à l'emploi, l'application, l'implantation ou l'administration concernant les adultes et, le cas échéant, les enfants ou d'autres populations particulières ; au besoin, des images et des dessins explicatifs peuvent être ajoutés.

4.3. contre-indications,

4.4. mises en garde et précautions particulières d'utilisation, notamment précautions particulières que doivent prendre les personnes qui manipulent ces médicaments, les administrent aux patients ou les leur implantent ainsi que les précautions devant éventuellement être prises par le patient,

4.5. interactions médicamenteuses et autres,

4.6. utilisation en cas de grossesse et de lactation,

4.7. effets sur la capacité de conduite et d'utilisation de machines,

4.8. effets indésirables,

4.9. surdosage (symptômes, mesures d'urgence).

5. Propriétés pharmacologiques:

5.1. propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, s'il y a lieu.

5.2. données pré-cliniques concernant l'innocuité.

6. Informations qualitatives:

- 6.1. liste des systèmes de conservation et des excipients, le cas échéant
- 6.2. incompatibilités majeures, s'il y a lieu
- 6.3. durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du médicament ou si le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois,
- 6.4. précautions particulières de stockage,
- 6.5. nature et contenu du récipient et dispositif particulier d'utilisation, d'administration ou d'implantation,
- 6.6. précautions et instructions particulières de manipulation et d'élimination d'un médicament de thérapie innovante qui a été utilisé, ou de déchets dérivés de ce médicament, 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 la première autorisation ou du renouvellement de l'autorisation.

10. Date de mise à jour du texte.

ANNEXE III

Étiquetage

- (a) Le nom du médicament et, le cas échéant, l'indication du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes); la dénomination commune internationale (DCI) doit figurer ou, si le produit n'a pas de DCI, la dénomination commune.
- (b) Une description de la (des) substance(s) active(s) en termes qualitatif et quantitatif et, notamment lorsque le produit contient des cellules ou des tissus, la mention «ce produit contient des cellules d'origine humaine/animale [*selon le cas*]» ainsi qu'une brève description de ces cellules ou de ces tissus ainsi que de leur origine spécifique;
- (c) La forme pharmaceutique;
- (d) Une liste des systèmes de conservation et des excipients, s'il y a lieu;
- (e) Le mode d'emploi, d'application, d'administration ou d'implantation et, s'il y a lieu, la voie d'administration. Le cas échéant, un espace est prévu pour indiquer la posologie prescrite;
- (f) Une mise en garde particulière selon laquelle le médicament doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants;
- (g) Une mise en garde spéciale si elle s'impose pour le médicament;
- (h) La date de péremption en clair (mois et année ainsi que jour le cas échéant);
- (i) Les précautions particulières de stockage, s'il y a lieu;
- (j) les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments, le cas échéant, ainsi qu'une référence à tout système de collecte appropriée mis en place;
- (k) Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom du représentant du titulaire désigné par ce dernier;
- (l) Le numéro de l'autorisation de mise sur le marché du médicament;
- (m) Le numéro du lot du fabricant et les codes uniques du don et du produit visés à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 2004/23/CE;
- (n) En cas de médicaments de thérapie innovante à usage autologue, l'identifiant unique du patient et la mention « Usage autologue uniquement »;

ANNEXE IV

Notice

(a) Pour l'identification du médicament de thérapie innovante:

(i) le nom du médicament de thérapie innovante et une indication du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes). La dénomination commune doit figurer si le médicament ne contient qu'une seule substance active et que son nom est un nom de fantaisie;

(ii) la catégorie thérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles par le patient;

(iii) dans le cas où le médicament contient des cellules ou des tissus, description de ces cellules ou tissus et de leur origine spécifique;

(b) Les indications thérapeutiques;

(c) Une énumération des informations nécessaires avant la prise ou l'utilisation 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;

(v) le cas échéant, les effets possibles sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser certaines machines;

(vi) les excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation efficace et sans risque du médicament et qui figurent dans les indications détaillées publiées au titre de l'article 65 de la directive 2001/83/CE.

La liste doit tenir compte de la situation particulière de certaines catégories d'utilisateurs comme les enfants, les femmes enceintes ou allaitant, les personnes âgées, les personnes présentant certaines pathologies spécifiques;

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

(i) la posologie,

(ii) un résumé du mode d'emploi, d'application, d'administration ou d'implantation et, le cas échéant, la voie d'administration;

et, s'il y a lieu, selon la nature du médicament :

(iii) la fréquence de l'administration en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament peut ou doit être administré;

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

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

(vi) des informations sur l'attitude à adopter au cas où l'administration d'une ou de plusieurs doses a été omise;

(vii) une recommandation explicite de consulter le médecin ou le pharmacien, selon le cas, pour toute précision concernant l'utilisation du médicament;

(e) Une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre dans un cas semblable; le patient devrait être expressément invité à signaler 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 tout dépassement de cette date;

(ii) s'il y a lieu, les précautions particulières de stockage;

(iii) le cas échéant, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration;

(iv) la composition qualitative et quantitative complète;

(v) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de la mise sur le marché et, s'il y a lieu, le nom de ses représentants désignés dans les États membres;

(vi) le nom et l'adresse du fabricant;

(g) La date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.

FICHE FINANCIÈRE LÉGISLATIVE

Domaine politique : Marché intérieur (article 95 TCE).

Activité : les politiques suivantes sont concernées :

- garantir un haut niveau de protection de la santé des patients européens traités par thérapie innovante ;
- faciliter l'accès au marché des médicaments de thérapie innovante ainsi que le fonctionnement du marché intérieur dans ce secteur ;
- encourager la compétitivité des entreprises européennes dans ce domaine, en particulier les petites et moyennes entreprises;

TITRE DE L'ACTION: règlement du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) N° 726/2004

1. LIGNE(S) BUDGÉTAIRE(S) + INTITULÉ(S)

02 04 02 01 – Agence européenne des médicaments — Subvention de fonctionnement relative aux titres 1 et 2

02 04 02 02 – Agence européenne des médicaments — Subvention de fonctionnement relative au titre 3

2. DONNÉES CHIFFRÉES GLOBALES

2.1. Enveloppe totale de l'action (Partie B):

La proposition a un impact sur l'AEM, mais pas directement sur l'enveloppe de l'action relevant du budget communautaire. Le calcul détaillé de l'impact sur l'AEM est joint en annexe.

2.2. Période d'application:

Le règlement proposé devrait s'appliquer à partir de la fin de l'année 2007. L'impact a été évalué pour la période 2008-2012 et on estime que pour 2007, il est marginal.

2.3. Estimation globale pluriannuelle des dépenses:

Néant (voir point 10 en ce qui concerne l'impact estimé sur l'AEM)

2.4. **Compatibilité avec la programmation financière et les perspectives financières**

La proposition peut nécessiter une reprogrammation de la rubrique concernée des perspectives financières.

2.5. **Incidence financière sur les recettes:**

La proposition n'a aucune incidence financière sur les recettes communautaires

3. **CARACTÉRISTIQUES BUDGÉTAIRES**

Type de dépenses		Nouvel le	Participatio n AELE	Participation des pays candidats	Rubrique PF
DNO	Dissociés	NON	OUI	NON	N° 3 (1a)

4. **BASE JURIDIQUE**

- Traité instituant la Communauté européenne, notamment son article 95.
- Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 30 Mai 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 (JO L136 du 30.4.2004, page 1).
- Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 Novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L311 du 28.11.2001, page 67) modifiée par la directive 2004/27/CE (JO L136 du 30.4.2004, page 34).
- Règlement (CE) N° 297/95 du Conseil du 10 Février 1995 concernant les redevances dues à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (JO L035 du 15.2.1995, page 1) modifié par le règlement (CE) N° 2743/98 du Conseil du 14 Décembre 1998 (JO L345 du 19.12.98, page 3) et par le règlement (CE) N° 494/2003 de la Commission du 18 Mars 2003 (JO L73 du 19.3.2003, page 6); voir également COM(2005)106).

5. DESCRIPTION ET JUSTIFICATION

5.1. Nécessité d'une intervention communautaire

5.1.1. Objectifs poursuivis

La proposition a pour principaux objectifs:

- de garantir un niveau élevé de protection de la santé des patients européens traités à l'aide de médicaments de thérapie innovante;
- de faciliter l'accès au marché des médicaments de thérapie innovante;
- d'encourager la compétitivité des entreprises européennes travaillant dans ce domaine;
- d'assurer une sécurité juridique globale.

La proposition contribue aux trois objectifs stratégiques de la législation communautaire relative aux médicaments :

- (1) assurer que la santé publique est protégée de manière adéquate dans toute la Communauté;
- (2) contribuer à la réalisation du marché intérieur dans le secteur pharmaceutique;
- (3) améliorer la compétitivité de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique de l'UE.

5.1.2. Dispositions prises relevant de l'évaluation ex ante

Une évaluation d'impact de la proposition de la Commission a été réalisée. Elle se base sur:

- les expériences faites dans le cadre de la législation UE actuelle sur les médicaments, les dispositifs médicaux et les cellules et tissus humains;
- les expériences réalisées par l'AEM avec les médicaments de thérapie génique et cellulaire somatique ;
- une vaste consultation des parties prenantes;
- deux études sur l'ingénierie tissulaire humaine menées par l'Institut de prospective technologique (IPT);
- les expériences faites dans le cadre de la législation sur les cellules et les tissus humains ainsi que sur les médicaments à base de cellules et de tissus humains (HCT/Ps) aux États-Unis (US); et

- la littérature publiée sur la médecine régénératrice en général.

Pour préparer le projet de règlement, toutes les parties prenantes ont été largement consultées dans le cadre :

- d’ateliers et de tables rondes;
- d’interviews ;
- de consultations publiques sur l’Internet.

Les informations données par toutes les parties prenantes ont été soigneusement prises en compte afin d’améliorer la proposition.

5.1.3. Dispositions prises à la suite de l’évaluation ex post

En ce qui concerne la thérapie génique et cellulaire somatique, le projet se base sur l’expérience faite dans le cadre de la législation actuelle sur les médicaments, les dispositifs médicaux et les cellules et tissus humains, sur les expériences réalisées par l’AEM avec les médicaments de thérapie génique et cellulaire somatique ainsi que sur les expériences faites dans le cadre de la législation sur les HCT/Ps aux US.

En ce qui concerne l’ingénierie tissulaire, il n’existe jusqu’à présent aucun cadre communautaire couvrant ces médicaments. Une évaluation ex post ne peut donc être effectuée au niveau communautaire. Toutefois, les expériences faites au niveau national, en particulier au Royaume-Uni, en France et en Allemagne, ont été soigneusement analysées et prises en compte.

5.2. Actions envisagées et modalités de l’intervention budgétaire

La réalisation de ces objectifs et les résultats obtenus peuvent facilement être mesurés, par exemple en termes de:

- nombre de demandes d’autorisation de mise sur le marché pour des médicaments de thérapie innovante,
- nombre de demandes d’autorisation de mise sur le marché assorties de conditions,
- nombre de dossiers déposés en vue d’une évaluation accélérée des demandes d’autorisation de mise sur le marché,
- nombre de demandes d’avis scientifiques,
- nombre de demandes d’autorisation de mise sur le marché accordées,
- pourcentage de demandes émanant de PME,

- nombre de demandes d'études après la mise sur le marché, de plans et de systèmes de gestion des risques postérieurs à l'autorisation et fourniture effective au regard de ces plans.

5.3. Modalités de mise en oeuvre

Gestion centralisée, indirectement par délégation à un organisme établi par les Communautés, conformément aux dispositions de l'article 185 du règlement financier (AEM).

6. IMPACT FINANCIER

- Le règlement proposé a des conséquences directes pour l'Agence européenne des médicaments (voir point 10).
- Le secteur des thérapies innovantes est récent et connaît une évolution rapide en Europe. En conséquence, ses possibilités de développement sont relativement importantes. Le cadre réglementaire n'est qu'un des facteurs influençant l'avenir de ce secteur. Seules des informations limitées et statiques sont disponibles dans ce domaine où l'évolution est rapide. Les chiffres fournis ici ne devraient donc être considérés que comme des estimations.

6.1. Incidence financière totale sur la partie B (pour toute la période de programmation)

6.1.1. Intervention financière

Néant (voir point 10 en ce qui concerne l'impact estimé sur l'AEM)

6.1.2. Assistance technique et administrative, dépenses d'appui et dépenses TI (crédits d'engagement)

Néant (voir point 10 en ce qui concerne l'impact estimé sur l'AEM)

6.2. Calcul des coûts par mesure envisagée dans la partie B (pour toute la période de programmation)

Néant (voir point 10 en ce qui concerne l'impact estimé sur l'AEM)

7. INCIDENCE SUR LES EFFECTIFS ET LES DÉPENSES ADMINISTRATIVES

7.1. Incidence sur les ressources humaines

Néant (voir point 10 en ce qui concerne l'impact estimé sur l'AEM)

7.2. Incidence financière globale des ressources humaines

Néant (voir point 10 en ce qui concerne l'impact estimé sur l'AEM)

7.3. Autres dépenses administratives découlant de l'action

Néant (voir point 10 en ce qui concerne l'impact estimé sur l'AEM)

8. SUIVI ET ÉVALUATION

8.1. Modalités de suivi

La plupart des effets de la proposition se prêtent à une mesure directe. En outre, les articles 67 à 70 du règlement (CE) N° 726/2004 fixent les dispositions financières pour la préparation annuelle, l'exécution et le contrôle du budget de l'AEM ainsi que l'établissement de rapports, y compris les recettes provenant des redevances versées par les entreprises et les coûts engendrés par l'évaluation, la vérification et la vigilance postérieure à l'autorisation des médicaments. Des données de contrôle adéquates concernant les thérapies innovantes seront collectées dans le cadre de l'application de ces articles et des dispositions prévues dans cette proposition.

8.2. Modalités et périodicité de l'évaluation prévue

L'AEM fournira chaque année une analyse de l'expérience acquise suite à la mise en œuvre du présent règlement, dans le cadre de son rapport annuel.

9. MESURES ANTIFRAUDE

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

Les dispositions du règlement (CE) N° 1073/1999 du Parlement européen et du Conseil du 25 mai 1999 relatif aux enquêtes effectuées par l'Office européen de lutte antifraude (OLAF) s'appliquent à l'AEM sans restriction. Une décision concernant la coopération avec l'OLAF a déjà été adoptée le 1^{er} juin 1999 (EMEA/D/15007/99).

Enfin, le système de gestion de la qualité mis en œuvre par l'agence permet un examen continu, dont l'objectif est d'assurer que les procédures correctes sont suivies et que ces procédures sont pertinentes et efficaces. Plusieurs audits internes sont réalisés chaque année dans le cadre de ce processus.

10. ANNEXE: CALCUL DÉTAILLÉ DE L'IMPACT FINANCIER DE LA PROPOSITION SUR LES REVENUS ET LES COÛTS DE L'AEM

Introduction

La proposition a plusieurs conséquences pour l'AEM, qui découlent notamment:

- (1) de la mise en place d'un nouveau comité et de l'infrastructure liée;
- (2) de l'introduction de nouvelles demandes par le biais de la procédure centralisée, pour lesquelles les demandeurs devront payer une redevance.

Les coûts liés au point (1) peuvent être estimés par analogie aux coûts représentés par les comités déjà existants.

Les coûts et les revenus liés au point (2) sont plus difficiles à prévoir car ils dépendront de facteurs externes (p.ex. développement du secteur des thérapies innovantes, investissement en capital-risque dans ce domaine) qui ne relèvent pas du champ d'application de la proposition.

Méthodologie

Hypothèses concernant les revenus

- Les montants des redevances dues par les demandeurs se fondent normalement sur les redevances moyennes pour 2004, sur la base des prévisions de l'AEM et conformément au règlement (CE) n° 297/95³⁸ du Conseil. L'inflation n'est pas prise en compte.
- Le taux de succès des demandes d'autorisation de mise sur le marché est supposé avoisiner les 80%.
- Les différents types de services fournis par l'Agence sont repris dans une liste (p. ex. évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, modifications, conseils scientifiques, etc.). Une distinction est faite entre les médicaments orphelins désignés, qui bénéficient d'une réduction spécifique de la redevance³⁹, et les autres médicaments. La redevance pour les inspections est forfaitaire; les frais de déplacement sont exclus.
- Le calcul tient compte des réductions spéciales de la redevance et des reports de paiements accordés aux PME conformément au règlement de la Commission mettant

³⁸ JO L 35 du 15.02.1995, p. 1, modifié par le règlement (CE) n° 2743/98 du Conseil du 14 décembre 1998, JO L 345 du 19.12.1998, p. 3 et par le règlement de la Commission (CE) n° 494/2003 du 18 mars 2003, JO L73 du 19.03.2003, p. 6. Voir aussi COM(2005)106.

³⁹ Voir règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (JO L18 du 22.01.2000, p.1) et <http://www.emea.eu.int>.

en œuvre l'article 70, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004. Les principales dispositions sont les suivantes:

- report de la redevance pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché jusqu'à la fin de la procédure d'évaluation. La redevance pour une demande introduite l'année N sera donc imputée aux revenus de l'année N+1;
 - 90% de réduction sur la redevance pour les conseils scientifiques, les inspections et les services scientifiques. La réduction de la redevance pour les conseils scientifiques s'applique également aux demandeurs qui ne sont pas des PME ;
 - 100% de réduction sur la redevance pour les services administratifs ;
 - 100% de réduction sur la redevance pour les conseils scientifiques concernant des médicaments orphelins désignés;
 - exemption conditionnelle de la redevance pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché: si des conseils scientifiques ont été sollicités et utilisés avant l'introduction d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, la redevance pour cette demande n'est exigible qu'en cas d'issue positive.
- La redevance moyenne pour les services scientifiques est estimée à 100 000 euros.
- Au cours des deux premières années, un certain nombre de demandes pourraient devoir être évaluées gratuitement. Les estimations vont de 4 demandes (2008:2; 2009:2) pour le scénario prudent à 11 (2008:6; 2009:5) pour le scénario optimiste. L'évaluation de ces demandes ne génère pas de revenus, mais occasionne des coûts (p. ex. rémunération de rapporteurs, experts supplémentaires, etc.). Les services proposés après l'autorisation dans le cadre de ces demandes génèrent les mêmes coûts et revenus que les autres demandes.

Hypothèses concernant les coûts

Les coûts ci-après sont supposés:

- coûts des membres du comité des thérapies innovantes, sur la base de 750 euros par membre et par jour, 2 jours par réunion, 11 réunions par mois;
- coûts de secrétariat, sur la base de 1,5 à 2 administrateurs EPT (EPT : équivalents plein temps) et 1,5 à 3 administrateurs EPT (EPT : équivalents plein temps) et 1,5 à 3 assistants principaux EPT. Les coûts de personnel sont calculés conformément aux normes de l'AEM (frais généraux inclus);
- coûts des experts supplémentaires, sur une base *ad hoc* en fonction du nombre et du caractère nouveau des demandes à évaluer par l'Agence ; sur la base de 750 euros par expert et par jour, 2 réunions par mois, 11 réunions par an;

- coûts de gestion des réunions et des services de conférence, sur la base de 2500 euros par jour et par réunion, 11 réunions par an;
- coûts d'évaluation, c'est-à-dire rémunération des rapporteurs et co-rapporteurs, estimés à ~45% du total des revenus des redevances. Ce pourcentage correspond aux coûts d'évaluation habituels pour les autres types de médicaments, conformément aux indications de l'AEM pour la période 2003-2005⁴⁰ ;
- coûts de développement des technologies de l'information, bases de données et autres coûts liés à la gestion et à la maintenance des dossiers à l'Agence. Pour une année N, ces coûts sont supposés être proportionnels à $(1+\ln(A_N/A_{N-1}))$, A_N étant le nombre de demandes d'autorisations de mise sur le marché l'année N et A_{N-1} étant le nombre de demandes d'autorisations de mise sur le marché l'année N-1 ;
- workshops, actions de formation et missions de l'AEM dans le domaine des thérapies innovantes. Compte tenu du rythme de l'évolution de la science dans ce domaine, ces coûts peuvent ne pas être négligeables. Une augmentation de 10% par an est supposée.

À partir de 2007, l'AEM devra probablement créer une task force pour préparer les travaux et les procédures définis dans la proposition. Cela devrait nécessiter 1 administrateur EPT et 1 assistant principal, mais uniquement par voie de redéploiement interne. Ces coûts pour 2007 sont donc considérés comme négligeables.

Hypothèses concernant les scénarios

Trois scénarios (prudent, optimiste, intermédiaire) sont envisagés:

- scénario prudent : le domaine des thérapies innovantes se développe très lentement. Les PME demandent essentiellement des conseils scientifiques et n'introduisent quasiment pas de demandes d'autorisation de mise sur le marché les trois premières années. Quelques dossiers sont néanmoins soumis à l'Agence par des demandeurs autres que des PME;
- scénario optimiste, fondé sur un développement exponentiel du domaine des thérapies innovantes. De nombreuses demandes, portant aussi bien sur des conseils scientifiques que sur des autorisations de mise sur le marché, sont présentées par des PME et des non-PME ;
- scénario intermédiaire, fondé sur un développement modéré du secteur. Une stabilisation est atteinte en 2011-2012.

⁴⁰ Voir aussi l'annexe 7 du rapport annuel de l'AEM de 2004.

Résultats

Les résultats sont indiqués à la figure 1. Les chiffres détaillés figurent dans les tableaux 1, 2 et 3.

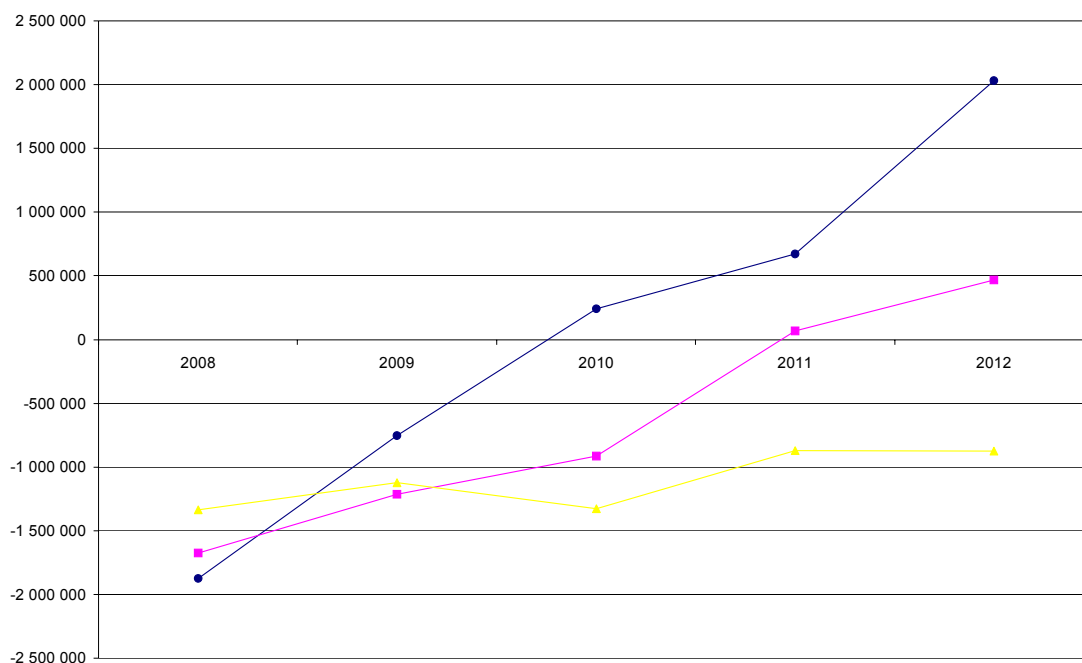


Figure 1: Thérapies innovantes: revenus – coûts. L'axe X représente les années. L'axe Y représente la différence entre les revenus et les coûts estimés, en euros. Les trois scénarios sont visualisés : prudent (triangles), optimiste (ronds) et intermédiaire (carrés).

Les constatations suivantes peuvent être faites au vu des résultats:

- au cours des trois premières années, l'impact financier est négatif pour les trois scénarios. Ceci est dû essentiellement aux coûts représentés par les demandes évaluées gratuitement au cours de la période transitoire de 2 ans prévue dans la proposition. Toutefois, le déficit annuel maximum reste inférieur à ~1,8 million d'euros en 2008 et à ~1,3 million en 2009 et 2010. Dans le scénario optimiste, l'équilibre est atteint dès 2010 ;
- au cours de la période 2010-2012, l'impact financier est d'environ - 1 million d'euros par an dans le scénario prudent. Dans le scénario optimiste, il passe d'un excédent de ~+250 000 euros en 2010 à un excédent de ~+2,1 millions d'euros en 2012. Dans le scénario intermédiaire, l'impact financier atteint le point d'équilibre en 2011 et se stabilise à un excédent de ~+250 000 euros ;

- deux incitations financières prévues dans la proposition pourraient avoir un impact important sur l’AEM, en occasionnant des coûts sans générer directement de revenus : la réduction de 90% sur les conseils scientifiques et la période transitoire de 2 ans durant laquelle l’AEM évalue gratuitement les produits autorisés avant l’entrée en vigueur du règlement. Ces deux mesures semblent justifiées pour les raisons suivantes:
 - elles soutiennent la croissance de ce secteur émergeant et donc le développement de nouveaux produits et traitements pour les patients ;
 - elles facilitent une transition en douceur du cadre réglementaire actuel à celui défini dans le présent règlement, en allégeant la pression financière sur les demandeurs au cours de cette période.
- Quel que soit le scénario, l’impact financier de la proposition n’est pas négligeable. Il devrait donc être pleinement pris en compte dans les procédures budgétaires lors de la révision de la contribution communautaire à l’AEM pour la période 2008-2012. Cet impact ne doit pas être considéré isolément mais placé dans un contexte plus large, en liaison avec toutes les autres dispositions législatives susceptibles d’influencer le budget de l’AEM, tel que le règlement de la Commission mettant en œuvre l’article 70, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.

Revenus	2008				2009				2010				2011				2012			
	Redevance	Réductions spéciales de la redevance & reports de paiement	Nombre de demandes	Impact financier	Redevance	Réductions spéciales de la redevance & reports de paiement	Nombre de demandes	Impact financier	Redevance	Réductions spéciales de la redevance & reports de paiement	Nombre de demandes	Impact financier	Redevance	Réductions spéciales de la redevance & reports de paiement	Nombre de demandes	Impact financier	Redevance	Réductions spéciales de la redevance & reports de paiement	Nombre de demandes	Impact financier
Demands au cours de la période transitoire	232 000	Gratuit	4 0	0	4 0		0													
Nouvelles demandes																				
PME																				
Demands d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments non orphelins	232 000	Report	1 0	0	1 0		0	3 0	0	4 0	0	5 0	0							
Résultat positif	232 000	0%	0	+0	1 0		+232 000	1 0	+232 000	3 0	+696 000	3 0	+696 000							
Résultat négatif, sans conseils scientifiques	232 000	0%	0	+0	0		+0	0	+0	0	+0	1 0	+232 000							
Résultat négatif avec conseils scientifiques	232 000	100%	0	+0	0		+0	0	+0	0	+0	0	+0							
Demands d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments orphelins	116 000	Report	0	+0	0		+0	1 0	+0	1 0	+0	2 0	+0							
Résultat positif	116 000	0%	0	+0	0		+0	0	+0	1 0	+116 000	1 0	+116 000							
Résultat négatif sans conseils scientifiques	116 000	0%	0	+0	0		+0	0	+0	0	+0	0	+0							
Résultat négatif avec conseils scientifiques	116 000	100%	0	+0	0		+0	0	+0	0	+0	0	+0							
Modifications	50 000	0%	0	+0	2 0		+100 000	3 7	+183 333	5 4	+269 444	8 5	+424 537							
Inspections	17 400	90%	3 8	+6 525	4 0		+6 960	5 0	+8 700	6 5	+11 310	9 0	+15 573							
Redevance annuelle	80 000	0%	0	+0	2 4		+192 000	4 8	+384 000	7 6	+608 000	12 4	+992 000							
Conseils scientifiques																				
Médicaments non orphelins	52 200	90%	4 0	+20 880	10 0		+52 200	15 0	+78 300	18 0	+93 960	20 0	+104 400							
Médicaments orphelins	52 200	100%	2 0	+0	4 0		+0	4 0	+0	5 0	+0	5 0	+0							
Services scientifiques																				
Médicaments non orphelins	100 000	90%	4 0	+40 000	6 0		+60 000	8 0	+80 000	12 0	+120 000	12 0	+120 000							
Médicaments orphelins	100 000	100%	0	+0	1 0		+0	3 0	+0	4 0	+0	4 0	+0							
Services administratifs	5 800	100%	0	+0	0		+0	1 0	+0	2 0	+0	3 0	+0							
Non-PME																				
Demands d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments non orphelins	232 000	0%	1 0	+232 000	1 0		+232 000	3 0	+696 000	5 0	+1 160 000	5 0	+1 160 000							
Demands d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments orphelins	116 000	0%	0	+0	0		+0	0	+0	2 0	+232 000	1 0	+116 000							
Modifications	50 000	0%	0	+0	2 0		+100 000	3 7	+183 333	5 4	+269 444	8 5	+424 537							
Inspections	17 400	0%	1 0	+17 400	3 0		+67 860	3 9	+67 860	8 2	+142 158	8 5	+147 047							
Redevance annuelle	80 000	0%	0	+0	2 4		+192 000	4 8	+384 000	7 6	+640 000	12 4	+992 000							
Conseils scientifiques																				
Médicaments non orphelins	52 200	90%	4 0	+20 880	10 0		+52 200	15 0	+78 300	18 0	+93 960	20 0	+104 400							
Médicaments orphelins	52 200	100%	2 0	+0	2 0		+0	3 0	+0	3 0	+0	4 0	+0							
Services scientifiques																				
Médicaments non orphelins	100 000	0%	5 0	+500 000	8 0		+800 000	10 0	+1 000 000	12 0	+1 200 000	13 0	+1 300 000							
Médicaments orphelins	100 000	0%	0	+0	2 0		+200 000	2 0	+200 000	3 0	+300 000	3 0	+300 000							
Services administratifs	5 800	0%	0	+0	0		+0	2 0	+11 600	3 0	+17 400	3 0	+17 400							
Total des revenus (A)				837 685			2 271 560		3 587 427		5 937 677		7 261 894							
Demands d'autorisation de mise sur le marché			6		6			7		12		13								
Autorisations de mise sur le marché accordées			4 8		4 8			5 6		9 6		10 4								

Coûts	2008				2009				2010				2011				2012				
	Coûts		# EPT	Impact	Coûts		# EPT	Impact financier	Coûts		# EPT	Impact financier	Coûts		# EPT	Impact financier	Coûts		# EPT	Impact financier	
Coûts d'évaluation (rémunération des (co-)rapporteurs)				-1 350 473				-2 319 750													
Comité des thérapies innovantes																					
Coûts membres du CTI			31	-511 500		31	-511 500		31	-511 500		31	-511 500		31	-511 500		31	-511 500		31
Coûts secrétariat																					
Administrateurs	150000		1 5	-225 000		1 5	-225 000		2 0	-300 000		2 0	-300 000		2 0	-300 000		2 0	-300 000		2 0
Assistants principaux	126000		1 5	-189 000		1 5	-189 000		2 0	-252 000		2 0	-252 000		3 0	-378 000		3 0	-378 000		3 0
Coûts experts supplémentaires			3	-49 500		3	-49 500		3 5	-57 750		6 0	-99 000		6 5	-107 250					
Gestion des réunions, services de conférence				-55 000			-55 000			-55 000			-55 000			-55 000					-55 000

Coûts de développement TI & bases de données				-80 000		-80 000		-92 332		-142 099		-153 473
Workshops, formations, missions de l'AEM				-50 000		-55 000		-60 500		-66 550		-73 205
Total des coûts (B)				-2 510 473		-3 484 750		-4 499 929		-5 868 525		-6 796 831
Impact total (A+B)				-1 672 788		-1 213 190		-912 502		69 152		465 064

Tableau 1: (Scénario intermédiaire) Impact financier de la proposition concernant l'AEM. Montants indiqués en euros. Les chiffres sont des estimations données à titre indicatif.

Tableau 2: (Scénario prudent) Impact financier de la proposition concernant l'AEM. Montants indiqués en euros. Les chiffres sont des estimations données à titre indicatif.

Revenus	2008				2009				2010				2011				2012			
	Redevance	Réductions spéciales de la redevance & reports de paiement	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier		
Demands au cours de la période transitoire	232 000	Gratuit	2,0	0	2,0	0														
Nouvelles demandes																				
PME																				
Demands d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments non orphelins	232 000	Report	0	0	0	0	1	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0		
Résultat positif	232 000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+232 000	1,0	+232 000	1,0	+232 000	1,0	+232 000	1,0	+232 000		
Résultat négatif, sans conseils scientifiques	232 000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0		
Résultat négatif avec conseils scientifiques	232 000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0,0	+0	0,0	+0		
Demands d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments orphelins	116 000	Report	0	+0	0	+0	1	+0	1,0	+0	1,0	+0	1,0	+0	1,0	+0	1,0	+0		
Résultat positif	116 000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+116 000	1,0	+116 000	1,0	+116 000	1,0	+116 000	1,0	+116 000		
Résultat négatif sans conseils scientifiques	116 000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0		
Résultat négatif avec conseils scientifiques	116 000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0		
Modifications	50 000	0%	0	+0	0,7	+33 333	1,6	+77 778	2,3	+114 815	3,2	+162 346	3,2	+162 346	3,2	+162 346	3,2	+162 346		
Inspections	17 400	90%	1,5	+2 610	1,5	+2 610	1,5	+2 610	1,5	+2 610	1,5	+2 610	1,5	+2 610	1,5	+2 610	1,5	+2 610		
Redevance annuelle	80 000	0%	0	+0	0,8	+64 000	2,0	+160 000	3,2	+256 000	4,8	+384 000	4,8	+384 000	4,8	+384 000	4,8	+384 000		
Conseils scientifiques																				
Médicaments non orphelins	52 200	90%	2,0	+10 440	4	+20 880	8,0	+41 760	11,0	+57 420	14,0	+73 080	14,0	+73 080	14,0	+73 080	14,0	+73 080		
Médicaments orphelins	52 200	100%	0	+0	1,0	+0	2,0	+0	2,0	+0	3,0	+0	3,0	+0	3,0	+0	3,0	+0		
Services scientifiques																				
Médicaments non orphelins	100 000	90%	3,0	+30 000	3,0	+30 000	5,0	+50 000	7,0	+70 000	7,0	+70 000	7,0	+70 000	7,0	+70 000	7,0	+70 000		
Médicaments orphelins	100 000	100%	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	1,0	+0	2,0	+0	2,0	+0	2,0	+0	2,0	+0		
Services administratifs	5 800	100%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	1,0	+0	1,0	+0	1,0	+0		
Non-PME																				
Demands d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments non orphelins	232 000	0%	0	+0	1,0	+232 000	1,0	+232 000	2,0	+464 000	3,0	+696 000	3,0	+696 000	3,0	+696 000	3,0	+696 000		
Demands d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments orphelins	116 000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0,0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0		
Modifications	50 000	0%	0	+0	0,7	+33 333	1,6	+77 778	2,3	+114 815	3,2	+162 346	3,2	+162 346	3,2	+162 346	3,2	+162 346		
Inspections	17 400	0%	0	+0	2,0	+34 800	2,0	+34 800	1,5	+26 100	3,0	+52 200	3,0	+52 200	3,0	+52 200	3,0	+52 200		
Redevance annuelle	80 000	0%	0	+0	0,8	+64 000	2,0	+160 000	3,2	+256 000	4,8	+384 000	4,8	+384 000	4,8	+384 000	4,8	+384 000		
Conseils scientifiques																				
Médicaments non orphelins	52 200	90%	3,0	+15 660	5,0	+26 100	8,0	+41 760	10,0	+52 200	15,0	+78 300	15,0	+78 300	15,0	+78 300	15,0	+78 300		
Médicaments orphelins	52 200	100%	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	2,0	+0	3,0	+0	3,0	+0	3,0	+0	3,0	+0		
Services scientifiques																				
Médicaments non orphelins	100 000	0%	3,0	+300 000	4,0	+400 000	4,0	+400 000	5,0	+500 000	6,0	+600 000	6,0	+600 000	6,0	+600 000	6,0	+600 000		
Médicaments orphelins	100 000	0%	0	+0	1,0	+100 000	1	+100 000	1,0	+100 000	1,0	+100 000	1,0	+100 000	1,0	+100 000	1,0	+100 000		
Services administratifs	5 800	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+5 800	2,0	+11 600	2,0	+11 600	2,0	+11 600	2,0	+11 600		
Total des revenus (A)				358 710		1 041 057		1 378 486		2 367 760		3 124 481		3 124 481		3 124 481		3 124 481		
Demands d'autorisation de mise sur le marché			2,0		3,0		3,0		4,0		5,0		5,0		5,0		5,0			
Autorisations de mise sur le marché accordées			1,6		2,4		2,4		3,2		4,0		4,0		4,0		4,0			

Coûts	2008				2009				2010				2011				2012			
	Coûts		# EPT	Impact	# EPT	Impact financier	# EPT	Impact financier	# EPT	Impact financier	# EPT	Impact financier	# EPT	Impact financier	# EPT	Impact financier	# EPT	Impact financier		
Coûts d'évaluation (rémunération des (co-)rapporteurs)				-607 995		-1 046 595		-1 443 715		-1 945 093		-2 546 726		-2 546 726		-2 546 726		-2 546 726		
Comité des thérapies innovantes																				
Coûts membres du CTI			31,0	-511 500	31,0	-511 500	31,0	-511 500	31,0	-511 500	31,0	-511 500	31,0	-511 500	31,0	-511 500	31,0	-511 500		
Coûts secrétariat																				
Administrateurs	150 000		1,5	-225 000	1,5	-225 000	2,0	-300 000	2,0	-300 000	2,0	-300 000	2,0	-300 000	2,0	-300 000	2,0	-300 000		
Assistants principaux	126 000		1,5	-189 000	1,5	-189 000	2,0	-252 000	2,0	-252 000	3,0	-378 000	3,0	-378 000	3,0	-378 000	3,0	-378 000		

Coûts experts supplémentaires			1,0	-16 5000	1,5	-24 750	1,5	-24 750	2,0	-33 000	2,5	-41 250
Gestion des réunions, services de conférence				-55 000		-55 000		-55 000		-55 000		-55 000
Coûts de développement TI & bases de données				-50 000		-70 273		-70 273		-90 490		-110 682
Workshops, formations, missions de l'AEM				-40 000		-44 000		-48 400		-53 240		-58 564
Total des coûts (B)				-1 694 995		-2 166 118		-2 705 638		-3 240 323		-4 001 722
Impact total (A+B)				-1 336 285		-1 125 062		-1 327 153		-872 563		-877 241

Tableau 3: (Scénario optimiste) Impact financier de la proposition concernant l'AEM. Montants indiqués en euros. Les chiffres sont des estimations données à titre indicatif.

Revenus	2008				2009				2010				2011				2012			
	Redevance	Réductions spéciales de la redevance & reports de paiement	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier	Nombre de demandes	Impact financier		
Demandes au cours de la période transitoire	232 000	Gratuit	6,0	0	5,0	0												0		
Nouvelles demandes																				
PME																				
Demandes d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments non orphelins	232 000	Report	2,0	0	2,0	0	4,0	0	7,0	0	7,0	0	7,0	0	7,0	0	7,0	0		
Résultat positif	232 000	0%	0	+0	2,0	+464 000	1,0	+232 000	3,0	+696 000	6,0	+1 392 000	6,0	+1 392 000	6,0	+1 392 000	6,0	+1 392 000		
Résultat négatif, sans conseils scientifiques	232 000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+232 000	1,0	+232 000	1,0	+232 000	1,0	+232 000		
Résultat négatif avec conseils scientifiques	232 000	100%	0	+0	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0		
Demandes d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments orphelins	116 000	Report	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	2,0	+0	3,0	+0	3,0	+0	3,0	+0	3,0	+0		
Résultat positif	116 000	0%	0	+0	0	+0	1,0	+116 000	1,0	+116 000	2,0	+232 000	2,0	+232 000	2,0	+232 000	2,0	+232 000		
Résultat négatif sans conseils scientifiques	116 000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0		
Résultat négatif avec conseils scientifiques	116 000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0		
Modifications	50 000	0%	0	+0	3,7	+183 333	7,7	+386 111	10,8	+538 426	15,3	+765 355	15,3	+765 355	15,3	+765 355	15,3	+765 355		
Inspections	17 400	90%	6,0	+10 440	6,0	+10 440	3,8	+6 525	6,8	+11 745	7,5	+13 050	7,5	+13 050	7,5	+13 050	7,5	+13 050		
Redevance annuelle	80 000	0%	0	+0	4,4	+352 000	10,0	+800 000	15,2	+1 216 000	22,8	+1 824 000	22,8	+1 824 000	22,8	+1 824 000	22,8	+1 824 000		
Conseils scientifiques																				
Médicaments non orphelins	52 200	90%	8,0	+41 760	15,0	+78 300	20,0	+104 400	25,0	+130 500	30,0	+156 600	30,0	+156 600	30,0	+156 600	30,0	+156 600		
Médicaments orphelins	52 200	100%	3,0	+0	5,0	+0	6,0	+0	8,0	+0	10,0	+0	10,0	+0	10,0	+0	10,0	+0		
Services scientifiques																				
Médicaments non orphelins	100 000	90%	5,0	+50 000	8,0	+80 000	9,0	+90 000	13,0	+130 000	14,0	+140 000	14,0	+140 000	14,0	+140 000	14,0	+140 000		
Médicaments orphelins	100 000	100%	1,0	+0	2,0	+0	3,0	+0	5,0	+0	7,0	+0	7,0	+0	7,0	+0	7,0	+0		
Services administratifs	5 800	100%	0	+0	0	+0	2,0	+0	3,0	+0	4,0	+0	4,0	+0	4,0	+0	4,0	+0		
Non-PME																				
Demandes d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments non orphelins	232 000	0%	3,0	+696 000	5,0	+1 160 000	7,0	+1 624 000	8,0	+1 856 000	7,0	+1 624 000	7,0	+1 624 000	7,0	+1 624 000	7,0	+1 624 000		
Demandes d'autorisation de mise sur le marché - Médicaments orphelins	116 000	0%	0	+0	1,0	+116 000	1,0	+116 000	2,0	+232 000	2,0	+232 000	2,0	+232 000	2,0	+232 000	2,0	+232 000		
Modifications	50 000	0%	0	+0	3,7	+183 333	7,7	+386 111	10,8	+538 426	15,3	+765 355	15,3	+765 355	15,3	+765 355	15,3	+765 355		
Inspections	17 400	0%	2,3	+39 150	4,5	+78 300	7,0	+121 800	10,0	+174 000	10,0	+174 000	10,0	+174 000	10,0	+174 000	10,0	+174 000		
Redevance annuelle	80 000	0%	0	+0	4,4	+352 000	10,0	+800 000	15,2	+1 216 000	22,8	+1 824 000	22,8	+1 824 000	22,8	+1 824 000	22,8	+1 824 000		
Conseils scientifiques																				
Médicaments non orphelins	52 200	90%	8,0	+41 760	15,0	+78 300	18,0	+93 960	22,0	+114 840	25,0	+130 500	25,0	+130 500	25,0	+130 500	25,0	+130 500		
Médicaments orphelins	52 200	100%	2,0	+0	4,0	+0	6,0	+0	7,0	+0	8,0	+0	8,0	+0	8,0	+0	8,0	+0		
Services scientifiques																				
Médicaments non orphelins	100 000	0%	7,0	+700 000	10,0	+1 000 000	12,0	+1 200 000	13,0	+1 300 000	13,0	+1 300 000	13,0	+1 300 000	13,0	+1 300 000	13,0	+1 300 000		
Médicaments orphelins	100 000	0%	1,0	+100 000	2,0	+200 000	4,0	+400 000	4,0	+400 000	5,0	+500 000	5,0	+500 000	5,0	+500 000	5,0	+500 000		
Services administratifs	5 800	0%	0	+0	1,0	+5 800	2,0	+11 600	3,0	+17 400	5,0	+29 000	5,0	+29 000	5,0	+29 000	5,0	+29 000		
Total des revenus (A)				1 679 110		4 341 807		6 488 507		8 687 337		11 333 860		11 333 860		11 333 860		11 333 860		
Demandes d'autorisation de mise sur le marché			11,0		14,0		13,0		19,0		19,0		19,0		19,0		19,0			
Autorisations de mise sur le marché accordées			8,8		11,2		10,4		15,2		15,2		15,2		15,2		15,2			
Coûts																				
Coûts d'évaluation (rémunération des (co-)rapporteurs)																				
# EPT																				
Impact				-2 336 288		-3 829 935		-4 849 413		-6 531 976		-7 683 304		-7 683 304		-7 683 304		-7 683 304		
Comité des thérapies innovantes																				
Coûts membres du CTI			31 0	-511 500	31 0	-511 500	31 0	-511 500	31 0	-511 500	31 0	-511 500	31 0	-511 500	31 0	-511 500	31 0	-511 500		
Coûts secrétariat																				
Administrateurs	150 000		1 5	-225 000	1 5	-225 000	2 0	-300 000	2 0	-300 000	2 0	-300 000	2 0	-300 000	2 0	-300 000	2 0	-300 000		
Assistants principaux	126 000		1 5	-189 000	1 5	-189 000	2 0	-252 000	2 0	-252 000	3 0	-378 000	3 0	-378 000	3 0	-378 000	3 0	-378 000		

Coûts experts supplémentaires			4 0	-66 000	5 1	-84 000	4 7	-78 000	6 9	-114 000	6 9	-114 000
Gestion des réunions, services de conférence				-55 000		-55 000		-55 000		-55 000		-55 000
Coûts de développement TI & bases de données				-100 000		-124 116		-114 918		-158 528		-158 528
Workshops, formations, missions de l'AEM				-70 000		-77 000		-84 700		-93 170		-102 487
Total des coûts (B)				-3 552 788		-5 095 551		-6 245 531		-8 016 174		-9 302 820
Impact total (A+B)				-1 873 678		-753 745		242 977		671 163		2 031 040