



COMMISSION EUROPÉENNE
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ ET
DE LA SÉCURITÉ ALIMENTAIRE



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Rév. 04, le 1^{er} février 2019

Questions et réponses relatives à la sortie du Royaume-Uni de l'Union européenne en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire dans le cadre de la procédure centralisée

Cette liste de questions et réponses (Q&R) complète la *communication aux parties prenantes - Retrait du Royaume-Uni et règles de l'UE en matière de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires*¹.

(NOUVEAU) Cette liste de Q&R s'applique à la situation dans laquelle le Royaume-Uni deviendrait un pays tiers le 30 mars 2019 (la «date du retrait») sans accord de retrait et, partant, sans la période de transition prévue dans le projet d'accord de retrait.

Cette liste a été élaborée conjointement par la direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire de la Commission européenne et l'Agence européenne des médicaments (EMA). Cette version est une mise à jour de la liste initiale de Q&R publiée le 31 mai 2017 et modifiée ultérieurement; elle remplace toutes les versions précédentes de Q&R. Le terme «**NOUVEAU**» indique le texte nouveau ajouté dans cette version «Rév. 04» de Q&R. Les Q&R pourront être mises à jour et complétées dans l'avenir. Les conseils qui suivent valent pour les médicaments à usage humain ou à usage vétérinaire, sauf indication contraire dans l'intitulé de la question.

1. Que faire si je suis un titulaire d'autorisation de mise sur le marché établi au Royaume-Uni?

En vertu de l'article 2 du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être établi dans l'Union. Grâce à l'accord EEE, le titulaire peut également être établi en Islande, au Liechtenstein ou en Norvège.

Pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra donc normalement transférer son autorisation de mise sur le marché à un titulaire établi dans l'Union (EEE) (voir le règlement (CE) n° 2141/96 de la Commission et les [Q&R EMA sur le transfert](#)). Ceci consiste à changer le destinataire de la décision d'autorisation de mise sur le marché. Le transfert de l'autorisation de mise sur le marché doit être achevé et mis en œuvre par le titulaire de l'autorisation avant le 30 mars 2019.

¹

https://ec.europa.eu/info/brexit/brexit-preparedness/preparedness-notice_fr#sante

1 bis. Que faire si je suis un demandeur d'autorisation de mise sur le marché établi au Royaume-Uni?

Tout demandeur d'une autorisation de mise sur le marché doit être établi dans l'Union (EEE). Par conséquent, les demandes d'autorisation de mise sur le marché (DAMM) de demandeurs établis au Royaume-Uni sur lesquelles la Commission devrait se prononcer après le 29 mars 2019 devront être mises au nom d'un demandeur établi dans l'Union (EEE) avant le 30 mars 2019. Il est fortement recommandé aux demandeurs établis au Royaume-Uni d'envisager cette modification, si possible, avant l'introduction de la DAMM.

2. Que faire si je suis un titulaire de désignation d'un médicament orphelin établi au Royaume-Uni? (pour les médicaments à usage humain)

En vertu de l'article 2 du règlement (CE) n° 141/2000, le promoteur de la désignation d'un médicament orphelin doit être établi dans l'Union (EEE).

Pour les médicaments ayant obtenu la désignation de médicaments orphelins, le titulaire devra par conséquent transférer sa désignation à un titulaire établi dans l'Union (EEE) (voir la [liste de contrôle pour les promoteurs demandant le transfert de la désignation de médicaments orphelins](#) et le formulaire type correspondant) ou transférer son lieu d'établissement dans un État membre de l'Union (EEE) et présenter la documentation correspondante en suivant la procédure de changement du nom et/ou d'adresse du titulaire de la désignation d'un médicament orphelin, à condition que l'entité juridique demeure la même (voir les lignes directrices relatives au format et au contenu des demandes de désignation en tant que médicaments orphelins et au transfert des désignations d'un promoteur à l'autre, 27.03.2014).

3. Que faire si je suis une société britannique et que mon médicament est classé MUMS (usage mineur espèce mineure/marché limité)? (pour les médicaments vétérinaires)

En vertu de l'article 79 du règlement (CE) n° 726/2004, le conseil d'administration de l'Agence européenne des médicaments adopte les mesures nécessaires afin d'aider les entreprises lors du dépôt de demandes relatives à des médicaments vétérinaires lorsque ces derniers ont des marchés limités ou lorsqu'ils sont destinés à lutter contre des maladies qui affectent une région en particulier. Cette activité soutient les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché, qui, conformément aux règles générales, doivent être établis dans l'Union (EEE) (voir la question 1 bis ci-dessus).

Si le promoteur/demandeur est établi au Royaume-Uni, les mesures d'aides MUMS fournies sur base de l'article 79 du règlement (CE) n° 726/2004 ne seront plus applicables à compter de la date du retrait du Royaume-Uni de l'Union, puisqu'un promoteur/demandeur établi dans un pays tiers ne peut demander ni obtenir le statut de MUMS/marché limité dans l'Union (EEE). Toutefois, la classification MUMS/marché limité est liée au médicament/à l'indication et peut donc être transférée avec le produit.

Pour entériner le transfert, l'EMA exige du promoteur/demandeur initial l'informe officiellement par lettre du transfert du médicament et de sa classification MUMS/marché limité du promoteur/demandeur initial à un promoteur/demandeur établi dans l'Union (EEE). Cette lettre doit mentionner le numéro de référence de la lettre confirmant la classification MUMS.

Il importe de noter pour les médicaments vétérinaires MUMS/marché limité déjà autorisés que le transfert d'une autorisation de mise sur le marché n'implique pas le transfert d'une désignation MUMS/marché limité, ceci étant soumis à une procédure différente. Par conséquent, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de ces médicaments vétérinaires classés MUMS/marché limité doivent transférer séparément l'autorisation de mise sur le marché (voir: Que faire si je suis un titulaire d'autorisation de mise sur le marché établi au Royaume-Uni?) et la classification MUMS/marché limité (voir ci-dessus). La durée de validité de cinq ans de la classification MUMS/marché limité n'est pas modifiée par le transfert de classification.

4. Que faire si la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance (PQRP) réside et exerce ses activités au Royaume-Uni?

En vertu de l'article 8 de la directive 2001/83/CE et de l'article 74 de la directive 2001/82/CE, la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance doit résider et exercer ses activités dans un État membre de l'Union (EEE). La PQRP devra donc changer de lieu de résidence vers et exercer ses activités dans l'Union (EEE) ou une nouvelle PQRP résidant et exerçant ses activités dans l'Union (EEE) devra être désignée. Les changements concernant la PQRP, y compris ses coordonnées (numéros de téléphone et de fax, adresse postale et adresse électronique) peuvent, pour les médicaments à usage humain, être apportés uniquement au moyen de la base de données prévue à l'article 57 (sans nécessité d'une modification) (voir Lignes directrices relatives aux modifications C.I.8). En ce qui concerne les médicaments à usage vétérinaire, les changements nécessitent une mise à jour via modification (voir Lignes directrices relatives aux modifications 2013/C 223/01, classification C.I.9).

5. Que se passera-t-il si mon dossier permanent du système de pharmacovigilance (DPSP) est conservé au Royaume-Uni? (pour les médicaments à usage humain)

En vertu du règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la Commission, le DPSP doit être conservé dans l'Union (EEE). L'autorité exerçant le contrôle de pharmacovigilance est l'autorité compétente de l'État membre qui conserve le dossier permanent du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra donc transférer le lieu de conservation du DPSP (rue, ville, code postal, pays) peuvent être apportés uniquement au moyen de la base de données prévue à l'article 57 (sans nécessité d'une modification) (voir Lignes directrices relatives aux modifications 2013/C 223/01, classification C.I.8).

6. Que va-t-il se passer si mon site de fabrication de la substance active se trouve au Royaume-Uni?

À compter de la date du retrait du Royaume-Uni de l'Union, les substances actives fabriquées au Royaume-Uni seront considérées comme des substances actives importées.

La directive 2001/83/CE et la directive 2001/82/CE disposent que les titulaires d'autorisation de fabrication ne peuvent utiliser comme matières de départ que des substances actives qui ont été fabriquées conformément aux lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières de départ.

En outre, conformément à l'article 46 *ter*, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, les substances actives pour médicaments à usage humain ne peuvent être importées dans l'Union (EEE) que si, entre autres, les substances actives sont accompagnées d'une confirmation écrite de l'autorité compétente du pays tiers exportateur attestant que les normes de bonnes pratiques de fabrication et de contrôle applicables à l'établissement qui fabrique la substance active exportée sont équivalentes à celles de l'Union (EEE).

7. Que va-t-il se passer si mon site de fabrication du produit fini se trouve au Royaume-Uni?

À compter de la date du retrait du Royaume-Uni de l'Union, les médicaments fabriqués au Royaume-Uni seront considérés comme des médicaments importés.

Les autorités compétentes de l'Union (EEE) veillent à ce que l'**importation** de médicaments sur leur territoire soit soumise à une autorisation conformément à l'article 40, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE et à l'article 44, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE. L'autorisation est accordée si un certain nombre de conditions, définies par les articles 41 et 42 de la directive 2001/83/CE et par les articles 45 et 46 de la directive 2001/82/CE, sont remplies (par exemple, disponibilité d'une personne qualifiée dans l'Union (EEE), vérification du respect des BPF).

Pour ce qui est des médicaments autorisés selon la procédure centralisée, le titulaire d'autorisation de mise sur le marché devra donc désigner un importateur agréé établi dans l'Union (EEE) et soumettre la modification correspondante (voir Lignes directrices relatives aux modifications 2013/C 223/01, classification B.II.b.2).

En outre, conformément à l'article 51, paragraphe 1, point b), de la directive 2001/83/CE et à l'article 55, paragraphe 1, point b), de la directive 2001/82/CE, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra désigner un site de **contrôle des lots** dans l'Union (EEE) où chaque lot de fabrication pourra faire l'objet, lors de son importation, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

Pour ce qui est des médicaments autorisés selon la procédure centralisée, le titulaire d'autorisation de mise sur le marché devra transférer son site de contrôle des lots établi actuellement au Royaume-Uni vers un site établi dans l'Union (EEE) et soumettre la modification correspondante (voir Lignes directrices relatives aux modifications 2013/C 223/01, classification B.II.b.2).

8. Que se passera-t-il si mon site de libération des lots se trouve au Royaume-Uni?

Conformément à l'article 51, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE et à l'article 55, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, il incombe à la personne qualifiée du titulaire de l'autorisation de fabrication et d'importation de certifier que chaque lot de médicaments destiné à être mis sur le marché dans l'EEE a été fabriqué conformément aux exigences de BPF de l'Union et à l'autorisation de mise sur le marché. Le site de libération des lots doit se trouver dans l'Union (EEE).

Pour ce qui est des médicaments autorisés selon la procédure centralisée, le titulaire d'autorisation de mise sur le marché devra donc transférer son site de **libération des lots** établi actuellement au Royaume-Uni vers un lieu se trouvant dans l'Union (EEE) et soumettre la modification correspondante (voir Lignes directrices relatives aux modifications 2013/C 223/01, classification B.II.b.2).

9. En tant que PME établie au Royaume-Uni, aurai-je toujours accès à l'aide financière et administrative prévue par le règlement (CE) n° 2049/2005 de la Commission (le «règlement PME»)?

Pour pouvoir prétendre à une aide financière et administrative, les entreprises doivent être établies dans l'Union (EEE) et répondre à la définition d'une PME.

À compter de la date du retrait du Royaume-Uni de l'Union, les orientations relatives aux entreprises établies en dehors de l'EEE s'appliqueront aussi aux entreprises établies au Royaume-Uni:

- pour demander le statut de PME, dès que l'entreprise aura établi une entité juridique dans l'Union (EEE). Le guichet PME exige, pour preuve de l'établissement, une copie de l'acte de constitution de la société se trouvant dans l'inscription au registre du commerce des sociétés. En pareil cas, la déclaration de PME peut être soumise au nom de la filiale nouvellement établie et contenir les informations exigées sur la société mère;
- pour bénéficier indirectement des aides aux PME, par le biais d'un conseil en réglementation PME établi dans l'Union (EEE). Un conseil en réglementation PME ne peut demander à bénéficier des dispositions du règlement PME pour le compte d'un client établi en dehors de l'EEE que si lui et son client remplissent les critères relatifs aux PME (c'est-à-dire ne pas dépasser les seuils d'effectifs et financiers). En pareil cas, tant le conseil en réglementation PME que l'entreprise basée en dehors de l'EEE devraient soumettre des déclarations de PME. Si les démarches aboutissent, le conseil en réglementation PME recevra une notification de PME et l'entreprise basée en dehors de l'EEE sera mentionnée dans une annexe de cette notification en tant qu'entreprise PME cliente. Un conseil en réglementation PME ne peut être considéré comme pouvant prétendre aux aides s'il agit pour le compte de clients autres que des PME, car ce serait contraire aux objectifs du règlement PME.

Des informations complémentaires sont disponibles sur le site web de l'EMA ([lien](#)) et dans le guide de l'utilisateur pour PME ([lien](#)).

10. En quoi le retrait du Royaume-Uni de l'Union aura-t-il des répercussions sur mon autorisation ou sur ma demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique ou hybride fondée sur un médicament de référence autorisé au Royaume-Uni?

Toute demande concernant un médicament générique ou hybride introduite conformément à l'article 10 de la directive 2001/83/CE ou à l'article 13 de la directive 2001/82/CE se réfère aux informations contenues dans le dossier d'un médicament de référence (RefMP) qui est ou a été autorisé dans l'Union (EEE)².

Les autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques/hybrides délivrées avant le 30 mars 2019 se référant à un RefMP autorisé par le Royaume-Uni (UK RefMP) resteront valides.

Les demandes concernant des médicaments génériques/hybrides pour lesquelles les autorisations de mise sur le marché seront délivrées après le 29 mars 2019 devraient se référer à un RefMP qui est ou a été autorisé dans un État membre de l'UE-27 ou dans un État signataire de l'accord EEE.^{3 4} Il est recommandé aux demandeurs d'en tenir compte dès l'introduction de leur demande.

11. Les médicaments utilisés dans les études de bioéquivalence pourront-ils provenir du Royaume-Uni?

Conformément à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE ou à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, le demandeur peut présenter une demande abrégée s'il peut démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé dans l'Union ou l'EEE depuis au moins huit ans. En vertu de l'article 10, paragraphe 2, point b), de la directive 2001/82/CE et à l'article 13, paragraphe 2, point b), de la directive 2001/83/CE, on entend par médicament générique un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité⁵.

(NOUVEAU) Les études pivots (études de bioéquivalence, épreuves de dissolution in vitro ou études d'équivalence thérapeutique, selon le cas) réalisées avec un médicament provenant du Royaume-Uni ne peuvent être utilisées dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques/hybrides que si l'autorisation de mise sur le marché accordée sur la base d'une telle demande est délivrée avant le 30 mars 2019⁶.

² Voir également le formulaire de demande électronique pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché, section 1.4.2.2 ou 1.4.3.2.

³ Cela facilitera aussi la gestion du cycle de vie des médicaments génériques/hybrides au cours de la phase postérieure à l'autorisation, eu égard, par exemple, à la nécessité d'appliquer également aux médicaments génériques/hybrides les modifications apportées aux informations sur le produit relatives au RefMP de l'EEE.

⁴ Le cas (exceptionnel) où un RefMP n'est ou n'a été autorisé qu'au Royaume-Uni est examiné dans le document de l'UE «Position paper on Goods placed on the Market under Union law before the withdrawal date» (note de bas de page n° 7): https://ec.europa.eu/commission/publications/position-paper-goods-placed-market-under-union-law-withdrawal-date_fr.

⁵ Voir également le formulaire de demande électronique pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché, section 1.4.2.3 ou 1.4.3.3.

⁶ Dans les cas exceptionnels où les études de bioéquivalence sont destinées à être utilisées dans de nouvelles demandes qui seront présentées avant le 30 mars 2019 et si ces études de bioéquivalence ont déjà été

12. En quoi la sortie du Royaume-Uni de l'Union aura-t-elle des répercussions sur mon autorisation ou sur ma demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament biosimilaire? (pour les médicaments à usage humain)

Les explications données aux questions 10 et 11 concernant le choix d'un RefMP valent également pour les médicaments biosimilaires.

Il convient toutefois de consulter la ligne directrice sur les médicaments biosimilaires pour ce qui est des conseils scientifiques lorsqu'on envisage l'utilisation d'un comparateur autorisé hors EEE (c'est-à-dire une version du médicament de référence autorisée hors EEE) dans le développement d'un médicament biosimilaire. Les lots de RefMP libérés par le Royaume-Uni après le 29 mars 2019 ne seront pas considérés comme des comparateurs autorisés dans l'Union (EEE).

13. En quoi la sortie du Royaume-Uni de l'Union modifiera-t-elle la notion d'autorisation globale de mise sur le marché (AGMM)?

La notion d'autorisation globale de mise sur le marché au sens de l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE et de l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE comprend l'autorisation de mise sur le marché initiale et tous les développements ultérieurs du médicament initial, quelles que soient leurs procédures d'autorisation, à savoir la modification ou l'octroi d'une AMM distincte⁷ au même titulaire d'AMM. L'AGMM n'est pourvue que d'une période unique de protection réglementaire des données⁸ qui s'applique tant aux données relatives au médicament initial⁹ qu'aux données présentées pour les développements ultérieurs. Cette période de protection réglementaire des données débute au moment de l'octroi de la première autorisation de mise sur le marché dans l'Union (EEE).

Les autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 30 mars 2019 par le Royaume-Uni pourront encore être considérées comme les premières autorisations de mise sur le marché.

14. En quoi le retrait du Royaume-Uni de l'Union aura-t-il une incidence sur les demandes concernant un usage bien établi?

Conformément à l'article 10 *bis* de la directive 2001/83/CE et à l'article 13 *bis* de la directive 2001/82/CE, il est possible de remplacer les résultats des essais précliniques et cliniques par des références détaillées à des publications de documentation bibliographique scientifique s'il peut être démontré que les substances actives d'un médicament dans l'indication thérapeutique revendiquée et (pour les médicaments vétérinaires) chez les espèces cibles sont d'un usage bien établi dans l'Union (EEE) depuis au moins dix ans et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau

réalisées, les demandeurs peuvent envisager de contacter l'autorité compétente afin de discuter des circonstances particulières de leur demande et d'éviter une répétition inutile des études chez l'homme ou des animaux. **(NOUVEAU)** Si les études de bioéquivalence ont été réalisées avec un médicament de référence provenant du Royaume-Uni avant le 30 mars 2019 et si ce médicament est identique à un médicament de référence de l'UE-27 autorisé soit au terme de la procédure centralisée ou d'une reconnaissance mutuelle soit d'une procédure décentralisée fondée sur le même dossier, les demandeurs peuvent envisager de contacter l'autorité compétente afin de discuter des circonstances particulières de leur demande et d'éviter une répétition inutile des études chez l'homme ou des animaux, également dans les cas où la demande ne pourra être présentée avant le 30 mars 2019.

⁷ [C-629/15P](#), point 72.

⁸ [C-629/15P](#), point 65.

⁹ Voir également le formulaire de demande électronique pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché, section 1.4.2.1 ou 1.4.3.1.

acceptable de sécurité. À cet égard, les dispositions de l'annexe I de la directive 2001/83/CE ou de l'annexe I de la directive 2001/82/CE s'appliquent.

Les données provenant du Royaume-Uni et datant de l'époque où cet État était membre de l'Union peuvent être utilisées pour démontrer que les substances actives d'un médicament dans l'indication thérapeutique revendiquée et (pour les médicaments vétérinaires) chez les espèces cibles sont d'un usage médical bien établi dans l'Union (EEE) depuis au moins dix ans et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

15. En quoi la sortie du Royaume-Uni de l'Union aura-t-elle un effet sur les médicaments traditionnels à base de plantes (enregistrement de l'usage traditionnel)? (pour les médicaments à usage humain)

La procédure d'enregistrement de l'usage traditionnel permet l'enregistrement des médicaments à base de plantes sans qu'il y ait besoin de renseignements ou documents concernant les tests et essais de sécurité et d'efficacité, à condition qu'il existe des preuves suffisantes de l'usage médical du produit pendant une période d'au moins 30 ans, dont au moins 15 ans dans l'Union (EEE).

Les données provenant du Royaume-Uni et datant de l'époque où cet État était membre de l'Union peuvent être utilisées pour démontrer que le produit a fait l'objet d'un usage médical durant une période d'au moins 15 ans au sein de l'Union (EEE).

16. En quoi la sortie du Royaume-Uni de l'Union modifiera-t-elle la prévalence pour la désignation médicaments orphelins? (pour les médicaments à usage humain)

Pour les demandes de désignation ou de maintien de désignation de médicaments orphelins introduites après le 29 mars 2019, les patients au Royaume-Uni ne devraient plus être pris en compte dans le calcul de la prévalence de la maladie afin de remplir les critères de désignation des médicaments orphelins tels que définis dans le règlement (CE) n° 141/2000, soit une affection ne dépassant pas cinq cas sur dix mille personnes dans l'Union (EEE).

17. En quoi la sortie du Royaume-Uni de l'Union concernera-t-elle le représentant local établi au Royaume-Uni, s'il est également désigné pour des États membres autres que le Royaume-Uni?

Le représentant local mentionné dans les informations sur le médicament devra se trouver dans l'Union (EEE). Par conséquent, tout représentant local établi au Royaume-Uni et désigné pour des États membres autres que le Royaume-Uni devra être remplacé par un représentant local établi dans l'Union (EEE).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra effectuer et appliquer entièrement les modifications correspondantes à l'étiquetage et à la notice avant le 30 mars 2019, soit dans le cadre d'une procédure de réglementation concernant les annexes (par exemple, modification, renouvellement), soit par une notification soumise conformément à l'article 61, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE ou (pour les médicaments vétérinaires) par l'intermédiaire d'une modification de type IAIN (voir Lignes directrices relatives aux modifications 2013/C 223/01, classification C.II.6.a).

17 bis. En quoi la sortie du Royaume-Uni de l'Union concernera-t-elle le représentant local pour le Royaume-Uni mentionné dans les informations sur le médicament?

Après le 29 mars 2019, la mention du représentant local pour le Royaume-Uni dans les informations sur le médicament deviendra caduque.

La suppression du représentant local pour le Royaume-Uni dans les informations sur le médicament devra être intégrée dans le cadre d'une future procédure de réglementation concernant les annexes

(par exemple, modification, renouvellement) et devra intervenir dans les plus brefs délais après le 29 mars 2019.

18. En quoi la sortie du Royaume-Uni de l'Union modifiera-t-il la clause de caducité?

En vertu de l'article 24, paragraphes 4 à 6, de la directive 2001/83/CE, à l'article 28, paragraphes 4 à 6, de la directive 2001/82/CE, à l'article 14, paragraphes 4 à 6, et à l'article 39, paragraphes 4 à 6, du règlement (CE) n° 726/2004, toute autorisation qui, dans les trois années qui suivent sa délivrance, n'est pas suivie d'une mise sur le marché effective du médicament autorisé dans l'État membre qui l'a délivrée ou sur le marché de l'Union devient caduque. Lorsqu'un médicament autorisé, précédemment mis sur le marché dans l'État membre qui l'a autorisé ou dans l'Union, n'est plus effectivement sur le marché pendant trois années consécutives, l'autorisation délivrée pour ce médicament devient caduque.

Si un médicament autorisé selon la procédure centralisée n'a été commercialisé qu'au Royaume-Uni, la date de mise sur le marché au Royaume-Uni alors que celui-ci était membre de l'Union servira à déterminer l'applicabilité de la clause de caducité au médicament concerné. À cet égard, si, après le retrait du Royaume-Uni de l'Union, le médicament n'est pas mis sur le marché dans un des autres États membres, la période de trois ans pour la clause de caducité courra à compter de la dernière date de mise du médicament sur le marché au Royaume-Uni, alors que celui-ci était membre de l'Union.

19. Que se passera-t-il si mon médicament, soumis à la procédure de libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR), est actuellement contrôlé par un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments (LOCM) établi au Royaume-Uni?

En vertu de l'article 114 de la directive 2001/83/CE et à l'article 82 de la directive 2001/82/CE, les États membres peuvent exiger que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament immunologique à usage humain, d'un médicament dérivé du sang ou du plasma humain ou d'un médicament vétérinaire immunologique soumette au contrôle d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments (LOCM) ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre des échantillons de chaque lot du produit en vrac et/ou du médicament, avant sa mise en circulation sur le marché. C'est ce qu'on appelle la libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR).

En vertu de la procédure administrative UE pour l'OCABR¹⁰, avant leur commercialisation dans l'Union (EEE), les lots de médicaments soumis à un contrôle indépendant doivent obtenir un certificat de libération des lots par les autorités officielles de contrôle commun à tous les États membres. Ce certificat atteste que le lot de médicament a été examiné et contrôlé par un LOCM dans l'Union (EEE) conformément à cette procédure et aux lignes directrices pour l'OCABR relatives au médicament et qu'il est conforme aux spécifications approuvées définies dans les monographies de la Pharmacopée européenne (Ph. EUR.) et dans l'autorisation de mise sur le marché y afférente.

¹⁰ Lignes directrices pour la procédure administrative à suivre par les autorités compétentes du LOCM pour l'application de l'article 114 de la directive 2001/83/CE, tel que modifié par la directive 2004/27/CE, disponibles à l'adresse suivante: <https://www.edqm.eu/fr/produits-biologiques-humains-DEQM-611.html>

L'OCABR des produits mis sur le marché à compter de la date du retrait¹¹ ne pourra pas être effectuée par un LOCM se trouvant au Royaume-Uni. L'OCABR devra être effectuée par un LOCM se trouvant dans l'Union (EEE) ou par un pays officiellement reconnu par l'Union pour la reconnaissance mutuelle de la libération des lots. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra donc désigner un LOCM établi dans l'Union (EEE) ou un partenaire officiellement reconnu (comme indiqué ci-avant) en vue de la libération officielle des lots. La liste des LOCM susceptibles de pouvoir délivrer des certificats OCABR de l'Union pour différents produits peut être consultée par les fabricants auprès de la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM) sur demande adressée à batchrelease@edqm.eu.

19 bis. Pourrai-je, à partir de la date du retrait, importer un médicament dans l'Union (EEE) sur base d'un certificat délivré avant la date du retrait par un LOCM établi au Royaume-Uni? (NOUVEAU)

Non. La reconnaissance mutuelle de la libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) prendra fin à la date du retrait.

Néanmoins, le laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments (LOCM) d'un État membre de l'UE-27 ou de l'EEE pourra, lors de la délivrance d'un certificat, tenir compte du certificat délivré par le LOCM britannique.

19 ter Le changement de titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dû au retrait du Royaume-Uni aura-t-il une incidence sur la validité de la libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) effectuée par un laboratoire officiel de contrôle des médicaments (LOCM) d'un État membre de l'UE-27 ou de l'EEE? (NOUVEAU)

Non. La libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) réalisée par un LOCM d'un État membre de l'UE-27 ou de l'EEE restera valide même si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché change.

20. Que se passera-t-il si mon produit est soumis à une évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots (OBPR) et si cette évaluation est effectuée par une autorité compétente au Royaume-Uni? (pour les médicaments vétérinaires)

En vertu de l'article 81 de la directive 2001/82/CE, les États membres peuvent exiger que le titulaire d'autorisations de mise sur le marché de médicaments immunologiques vétérinaires soumette aux autorités compétentes une copie de tous les comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée, conformément à l'article 55 de la directive 2001/82/CE, afin de vérifier si les contrôles ont été effectués en conformité avec les méthodes retenues pour l'autorisation de mise sur le marché. C'est ce qu'on appelle l'évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots (OBPR). L'OBPR peut être effectuée par une autorité compétente dans l'Union (EEE) ou dans un pays officiellement reconnu par l'Union pour la reconnaissance mutuelle de la libération des lots (par exemple, la Suisse).

¹¹ En ce qui concerne les marchandises mises sur le marché dans l'UE *avant* la date du retrait, l'Union européenne s'efforce d'arrêter des solutions avec le Royaume-Uni dans l'accord de retrait. Les principes essentiels de la position de l'UE sur les marchandises mises sur le marché en vertu du droit de l'Union avant la date du retrait figurent à l'adresse suivante: https://ec.europa.eu/commission/publications/position-paper-goods-placed-market-under-union-law-withdrawal-date_fr. La notion de mise sur le marché se rapporte à chaque produit particulier, et non à un type de produit, indépendamment de la question de savoir s'il a été fabriqué en tant qu'unité individuelle ou en tant que série.

L'OBPR des produits mis sur le marché à compter de la date du retrait¹² ne pourra pas être effectuée par une autorité compétente britannique. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra donc désigner une autre autorité compétente se situant dans l'Union (EEE) ou un partenaire officiellement reconnu (comme indiqué ci-avant) en vue de l'évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots.

21. En quoi la sortie du Royaume-Uni de l'Union modifiera-t-elle le statut des résultats des inspections effectuées par l'autorité compétente britannique?

Les résultats des inspections visant en particulier à vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, des bonnes pratiques cliniques et des obligations en matière de pharmacovigilance, effectuées par l'autorité compétente du Royaume-Uni avant le 30 mars 2019 devront être mis en œuvre par les entités inspectées conformément à la législation applicable, notamment la directive 2003/94/CE, le règlement délégué (UE) n° 1252/2014 de la Commission et la directive 91/412/CEE en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication, la directive 2001/20/CE et la directive 2005/28/CE de la Commission en ce qui concerne les bonnes pratiques cliniques, et le règlement (CE) n° 726/2004, la directive 2001/83/CE et le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la Commission en ce qui concerne les obligations en matière de pharmacovigilance.

22. En quoi le retrait du Royaume-Uni de l'Union aura-t-il une incidence sur la certification CE des dispositifs médicaux par des organismes notifiés britanniques?

Cette question est examinée dans la [communication de la Commission sur le retrait du Royaume-Uni et les règles UE dans le domaine des produits industriels](#), qui couvre également les dispositifs médicaux.

23. En quoi la sortie du Royaume-Uni de l'Union aura-t-elle des effets sur les avis scientifiques du CHMP sur des substances médicamenteuses auxiliaires dans les dispositifs médicaux demandés par des organismes notifiés britanniques?

En vertu de l'article 1^{er}, paragraphe 4, de la directive 93/42/CEE, lorsqu'un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament au sens de l'article 1er de la directive 2001/83/CE et qui peut agir sur le corps par une action accessoire à celle du dispositif, ce dispositif est évalué et autorisé conformément à la directive 93/42/CEE. Conformément à l'annexe I de la directive 93/42/CEE, pour un nouveau dispositif médical, l'organisme notifié agit en qualité de demandeur dans la procédure de consultation initiale de l'EMA concernant l'avis scientifique sur les substances médicamenteuses auxiliaires incorporées dans les dispositifs médicaux.

La législation de l'UE relative aux produits prévoit que les organismes notifiés doivent être établis dans un État membre et désignés par l'autorité notifiante d'un État membre.

¹² En ce qui concerne les marchandises mises sur le marché dans l'UE *avant* la date du retrait, l'Union européenne s'efforce d'arrêter des solutions avec le Royaume-Uni dans l'accord de retrait. Les principes essentiels de la position de l'UE sur les marchandises mises sur le marché en vertu du droit de l'Union avant la date du retrait figurent à l'adresse suivante: https://ec.europa.eu/commission/publications/position-paper-goods-placed-market-under-union-law-withdrawal-date_fr. La notion de mise sur le marché se rapporte à chaque produit particulier, et non à un type de produit, indépendamment de la question de savoir s'il a été fabriqué en tant qu'unité individuelle ou en tant que série.

À compter de la date du retrait, les organismes notifiés britanniques perdront leur statut d'organismes notifiés de l'Union. Ils ne pourront plus agir en qualité de demandeur dans une procédure de consultation initiale de l'EMA et l'EMA ne pourra plus leur fournir d'avis scientifiques vu qu'ils seront des organismes notifiés d'un pays tiers.

24. Quel sera l'effet du retrait du Royaume-Uni de l'Union sur la possibilité de commercialiser le même emballage dans plusieurs pays, dont le Royaume-Uni?

Les boîtes plurinationales sont des médicaments étiquetés de manière à pouvoir mis sur le marché de médicaments de plusieurs États membres avec le même emballage. Cette possibilité peut être utilisée à condition que les exigences énoncées au titre V de la directive 2001/83/CE ou au titre V de la directive 2001/82/CE soient remplies et que le résumé des caractéristiques du produit soit le même dans tous les marchés en question.

(NOUVEAU) Les articles 57 et 62 de la directive 2001/83/CE et les articles 58 et 63 de la directive 2001/82/CE autorisent les États membres à exiger l'ajout de certaines informations supplémentaires dans une zone restreinte (le «cadre bleu») de l'étiquetage, pourvu que toutes les conditions strictes d'application de l'article 57 ou de l'article 62 de la directive 2001/83/CE et de l'article 58 ou de l'article 63 de la directive 2001/82/CE soient remplies.

Dans le cadre de ces dispositions, l'utilisation de boîtes plurinationales ne sera possible sur le marché britannique que si:

- les informations sur le médicament sont parfaitement identiques au Royaume-Uni et dans l'UE-27 (EEE); et

- l'État membre a autorisé la mention des informations supplémentaires dans le «cadre bleu». Ces informations supplémentaires doivent se limiter à certaines informations administratives.

Dans tous les cas, l'étiquetage et la notice du médicament doivent être en parfaite conformité avec le résumé des caractéristiques du produit, tels qu'autorisés dans l'Union (EEE).

25. Que se passera-t-il si la procédure à suivre en cas d'absence de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance (PQRP) doit se dérouler au Royaume-Uni?

En vertu de l'article 2 du règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la Commission, une procédure doit être suivie en l'absence de la PQRP. Étant donné que les tâches de la PQRP doivent être accomplies dans un État membre de l'Union (EEE), la procédure de substitution prévue en cas d'absence de la PQRP doit également se dérouler dans l'Union (EEE).

Lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché fait appel aux services d'une PQRP suppléante dans le cadre de la procédure à suivre en l'absence de la PQRP, cette procédure doit garantir que la PQRP suppléante est établie et accomplit ses activités dans l'Union (EEE).

Pour les médicaments vétérinaires, nous vous invitons à consulter les lignes directrices pratiques de l'EMA sur le Brexit.

26. Qui se chargera de la surveillance des sites de fabrication des médicaments dans les pays tiers (y compris au Royaume-Uni après la date du retrait) précédemment assurée par les autorités britanniques et quand le prochain contrôle du respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) aura-t-il lieu? (NOUVEAU)

En vertu des articles 18 et 43 du règlement (CE) n° 726/2004, les autorités chargées de la surveillance des médicaments importés de pays tiers sont les autorités compétentes du ou des États membres qui ont délivré l'autorisation prévue, respectivement, à l'article 40, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE ou à l'article 44, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE, à l'importateur du médicament concerné.

À partir de la date du retrait, les autorités britanniques ne rempliront plus le rôle d'autorité chargée de la surveillance.

La nouvelle autorité de l'Union chargée de la surveillance des sites de fabrication situés au Royaume-Uni et des sites dans des pays tiers précédemment inspectés par le Royaume-Uni décidera, sur la base d'une analyse des risques, du moment où il est nécessaire d'inspecter le ou les sites en question, afin de confirmer ou reconfirmer le respect des normes de BPF.

27. Pourrai-je continuer à utiliser, après le 29 mars 2019, un site de fabrication pour lequel le certificat de BPF de l'Union a été délivré par les autorités britanniques? (NOUVEAU)

Tous les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire fabriqués ou importés dans l'Union (EEE), y compris les médicaments destinés à l'exportation, doivent être fabriqués conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication.^{13 14} Un certificat de bonnes pratiques de fabrication («certificat BPF») est délivré à un fabricant s'il ressort de l'inspection que ce fabricant observe les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévus par la législation de l'Union.^{15 16}

Bien que la législation de l'Union ne subordonne pas la délivrance d'une autorisation¹⁷ de mise sur le marché ou d'importation d'un médicament à la délivrance d'un certificat BPF de l'Union par un État membre,¹⁸ dans la pratique les certificats BPF délivrés par les autorités compétentes de l'Union sont utilisés pour confirmer le respect des BPF de l'Union dans les communications réglementaires (par exemple dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché) et pour les importations en provenance de pays tiers. Cela signifie que l'observation des BPF par les sites de fabrication se trouvant dans des pays tiers peut également être confirmée par d'autres moyens, sur la base d'une approche fondée sur les risques (par exemple sur la base d'informations relatives au respect des BPF fournies par les autorités réglementaires des pays tiers). Les certificats BPF délivrés avant le 30 mars 2019 par l'autorité compétente du Royaume-Uni devraient donc être considérés comme de telles informations relatives au respect des BPF fournies par l'autorité réglementaire d'un pays tiers.

28. Les informations relatives à l'identifiant unique chargées dans le répertoire britannique entre le 9 février 2019 et le 29 mars 2019 devront-elles être transférées vers un autre répertoire dans l'Union? (pour les médicaments à usage humain) (NOUVEAU)

L'article 33, paragraphe 1, du règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission impose aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de veiller à ce que les identifiants uniques et les informations s'y rapportant soient chargés dans le système de répertoires de l'Union avant que le médicament ne soit libéré pour la vente ou la distribution. Toute information chargée sur la plateforme de l'Union ou dans un répertoire national devra être transférée et stockée dans tous les répertoires nationaux ou supranationaux servant le territoire du ou des États membres dans lesquels le médicament est destiné à être mis sur le marché. Par conséquent, les informations sur les médicaments libérés pour la vente ou la distribution avant la date du retrait seront déjà présentes dans les répertoires nationaux des États dans lesquels le produit est destiné à être mis

¹³ Directive 2003/94/CE de la Commission, considérant 1.

¹⁴ Directive 91/412/CEE de la Commission.

¹⁵ Directive 2001/83/CE, article 111, paragraphe 5.

¹⁶ Directive 2001/82/CE, article 80, paragraphe 5.

¹⁷ Article 8, paragraphe 3, point h *bis*), de la directive 2001/83/CE.

¹⁸ Article 51, paragraphe 1, point b), de la directive 2001/83/CE et article 55, paragraphe 1, point b), de la directive 2001/82/CE.

sur le marché et il ne sera pas nécessaire de transférer les informations à partir du répertoire britannique.

29. Les activités liées aux dispositifs de sécurité pourront-elles avoir lieu au Royaume-Uni? (pour les médicaments à usage humain) (NOUVEAU)

Le fabricant qui place les dispositifs de sécurité, au sens des articles 14 et 15 du règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission est le fabricant qui appose en fait l'identifiant unique et le dispositif anti-effraction sur l'emballage. Aucune disposition ne prévoit que ce fabricant doit être établi dans l'Union (EEE). Néanmoins, si un fabricant ne se trouve pas dans l'Union (EEE), il incombe alors à l'importateur de veiller à ce que les dispositions des articles 14 et 15 du règlement délégué (UE) 2016/161 soient observées.

La personne qualifiée du site de libération des lots dans l'Union (EEE) devra s'assurer que les dispositifs de sécurité auront été apposés sur l'emballage (article 51, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE). Cette tâche peut être déléguée à du personnel dûment formé ou à des tiers, conformément à l'[annexe 16 des lignes directrices de l'UE relatives aux bonnes pratiques de fabrication](#) (section 1.7). Les exigences générales en matière de BPF concernant les activités externalisées sont énoncées au [chapitre 7 des lignes directrices de l'UE relatives aux bonnes pratiques de fabrication](#).

La responsabilité de veiller à ce que les informations soient chargées dans le système de répertoires incombe au titulaire de l'AMM (ou à la personne responsable de la mise sur le marché de médicaments qui sont distribués/importés en parallèle). Le règlement délégué (UE) 2016/161 n'interdit pas aux titulaires d'AMM de sous-traiter ou de déléguer des tâches de chargement de données à des partenaires affiliés qui agissent en leur nom. Néanmoins, les infrastructures, le matériel et les logiciels utilisés pour le chargement de données doivent être physiquement situés dans l'EEE (voir la question 7.19 des [questions et réponses sur les caractéristiques de sécurité des médicaments à usage humain](#)).

30. Sera-t-il possible de poursuivre le commerce parallèle de médicaments provenant du Royaume-Uni et livrés dans l'UE-27 ou dans l'EEE à partir de la date du retrait? (NOUVEAU)

Le commerce parallèle de médicaments dans le marché intérieur est possible en raison, en particulier, i) des règles du marché intérieur sur l'épuisement des droits conférés par une marque; et ii) du fait que le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage des médicaments sont identiques, à l'exception d'éléments liés à la langue utilisée.

À partir de la date du retrait, les règles relatives à l'épuisement des droits conférés par une marque dans l'Union (EEE) ne s'appliqueront plus aux médicaments mis sur le marché au Royaume-Uni. En outre, les conditions de l'autorisation de mise sur le marché différeront au fil du temps¹⁹.

Par conséquent, le commerce parallèle de médicaments provenant du Royaume-Uni ne sera, dans la pratique, plus possible à partir de la date du retrait.

Néanmoins, sous l'angle de la législation de l'Union sur les produits pharmaceutiques, les médicaments provenant du Royaume-Uni et introduits sur le territoire de l'UE-27 (EEE) avant la date du retrait pourront continuer à circuler sur le marché de l'UE-27 s'ils sont autorisés.

¹⁹ A cela pourront s'ajouter des règles nationales sur le commerce parallèle de médicaments avec les pays tiers.

31. À partir de la date du retrait, l'article 76, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE et l'article 57, paragraphe 1, point o), du règlement (CE) n° 726/2004 continueront-ils de s'appliquer au commerce parallèle de médicaments provenant du Royaume-Uni? (NOUVEAU)

L'article 76, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE et l'article 57, paragraphe 1, point o), du règlement (CE) n° 726/2004 portent sur la distribution d'un médicament autorisé selon la procédure centralisée, à partir d'un État membre à destination d'un autre, par une entreprise pharmaceutique indépendante du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (il s'agit de «distribution parallèle» qui, dans le contexte de cette législation, ne doit pas être confondue avec l'«importation parallèle» de médicaments autorisés à l'échelon national). Ils ne concernent pas les exportations ou importations de médicaments en provenance de pays tiers. En outre, à partir de la date du retrait, les autorisations centrales de mise sur le marché ne seront plus valables au Royaume-Uni. À partir de la date du retrait, l'article 76, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE et l'article 57, paragraphe 1, point o), du règlement (CE) n° 726/2004 ne s'appliqueront plus aux médicaments provenant du Royaume-Uni en vue de leur distribution parallèle dans l'UE-27 (EEE). Il convient toutefois de rappeler que, comme indiqué dans les deux questions-réponses précédentes, le commerce parallèle de médicaments provenant du Royaume-Uni ne sera de toute façon plus possible à partir de la date du retrait.

32. Les notifications de distribution parallèle effectuées au titre de l'article 76, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE et de l'article 57, paragraphe 1, point o), du règlement (CE) n° 726/2004 et mentionnant le Royaume-Uni comme État membre de destination resteront-elles valables au-delà de la date du retrait? (NOUVEAU)

L'article 76, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE et l'article 57, paragraphe 1, point o), du règlement (CE) n° 726/2004 portent sur les médicaments autorisés selon la procédure centralisée dans des États membres et leur distribution dans d'autres États membres (à ne pas confondre avec l'importation parallèle de médicaments autorisés à l'échelon national). Ils ne concernent pas les exportations ou importations de médicaments en provenance de pays tiers. En outre, à partir de la date du retrait, les autorisations centrales de mise sur le marché ne seront plus valables au Royaume-Uni. Par conséquent, à partir de la date du retrait, les notifications mentionnant le Royaume-Uni en tant que seul pays de destination seront caduques, tandis que les notifications mentionnant plusieurs pays de destination resteront valides pour ce qui concerne les pays de destination faisant partie de l'UE-27.

33. Les notifications de distribution parallèle effectuées au titre de l'article 76, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE et de l'article 57, paragraphe 1, point o), du règlement (CE) n° 726/2004 et mentionnant un distributeur parallèle britannique resteront-elles valables au-delà de la date du retrait? (NOUVEAU)

L'article 76, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE et l'article 57, paragraphe 1, point o), du règlement (CE) n° 726/2004 portent sur les médicaments autorisés selon la procédure centralisée dans des États membres et leur distribution dans d'autres États membres (à ne pas confondre avec l'importation parallèle de médicaments autorisés à l'échelon national). Ils ne concernent pas les exportations ou importations de médicaments en provenance de pays tiers. En outre, à partir de la date du retrait, les autorisations centrales de mise sur le marché ne seront plus valables au Royaume-Uni. Par conséquent, à partir de la date du retrait, les notifications adressées aux distributeurs au Royaume-Uni seront caduques.

Veillez noter que le transfert de notifications de distribution parallèle à une autre entité n'est pas prévu et qu'un changement d'adresse n'est possible que si l'entité juridique reste la même.

34. Les notifications de distribution parallèle effectuées au titre de l'article 76, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE et de l'article 57, paragraphe 1, point o), du règlement (CE) n° 726/2004 et mentionnant un site de réemballage établi au Royaume-Uni resteront-elles valables au-delà de la date du retrait? (NOUVEAU)

L'article 76, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE et l'article 57, paragraphe 1, point o), du règlement (CE) n° 726/2004 portent sur les médicaments autorisés selon la procédure centralisée dans des États membres et leur distribution dans d'autres États membres (à ne pas confondre avec l'importation parallèle de médicaments autorisés à l'échelon national). Ils ne concernent pas les exportations ou importations de médicaments en provenance de pays tiers. Par conséquent, à partir de la date du retrait, les sites britanniques devront avoir été supprimés des notifications pour que celles-ci restent valides à partir de la date du retrait.

35. Qu'est-ce qui va changer en ce qui concerne les obligations de notification dans EudraVigilance des rapports de sécurité individuels (ICSR) du Royaume-Uni? (pour les médicaments à usage humain) (NOUVEAU)

En vertu de l'article 107 de la directive 2001/83/CE, les **effets indésirables graves suspectés** doivent être notifiés, qu'ils surviennent dans l'Union (EEE) ou dans des pays tiers.

Les effets indésirables non graves suspectés survenant dans des pays tiers ne doivent pas être notifiés dans l'Union (EEE). Par conséquent, à partir de la date du retrait

- les effets indésirables non graves qui sont survenus au Royaume-Uni avant la date du retrait devront être notifiés;

- il ne sera plus obligatoire de notifier à EudraVigilance les effets indésirables non graves suspectés survenus au Royaume-Uni à partir de la date du retrait.

En ce qui concerne les cas individuels survenus au Royaume-Uni et notifiés à EudraVigilance avant la date du retrait, si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché reçoit des informations de suivi après la date du retrait, il devra continuer à les transmettre à EudraVigilance si les critères de notification relatifs aux pays tiers s'appliquent.

À partir de la date du retrait, les autorités britanniques n'auront plus accès à EudraVigilance. Il est dès lors rappelé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché qu'ils devront communiquer à EudraVigilance les informations reçues des autorités britanniques au sujet de cas survenant au Royaume-Uni, conformément aux obligations de notification relatives aux cas non-UE/EEE.

36. Quelle incidence le retrait du Royaume-Uni aura-t-il sur les procédures de saisine? (NOUVEAU)

Les procédures de saisine en cours à la date du retrait seront poursuivies, quel que soit l'État membre qui aura déclenché la saisine, à l'exception des procédures de saisine PRM/PDC concernant des demandes dont l'État membre de référence est le Royaume-Uni²⁰.

²⁰ Comme indiqué à la question 1b des [questions et réponses publiées par le groupe de coordination de la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Veterinary_medicines/CMDv_Website/Brexit/QAs_UK_withdrawal_fro) (médicaments humains) et des questions et réponses publiées par le groupe de coordination de la procédure de reconnaissance mutuelle et de la procédure décentralisée (médicaments vétérinaires) http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Veterinary_medicines/CMDv_Website/Brexit/QAs_UK_withdrawal_fro

À partir de la date du retrait, les médicaments britanniques seront officiellement exclus des procédures de saisine de l'Union. En conséquence, à partir de la date du retrait, les rapports d'évaluation ne seront plus partagés avec les titulaires/demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de médicaments britanniques qui étaient précédemment concernés par la procédure de saisine. Néanmoins, toutes les données soumises dans le cadre de la procédure de saisine, y compris les données concernant des médicaments britanniques soumises avant la date du retrait, seront prises en compte lors de l'évaluation.

Les avis scientifiques émis à partir de la date du retrait et les décisions de la Commission adoptées à partir de cette date ne concerneront plus des médicaments britanniques. Les décisions de la Commission ne seront plus adressées qu'aux États membres de l'UE-27 (EEE).

Les redevances de saisine sont déterminées au début de la procédure. Pour les médicaments à usage humain, les redevances de saisine en matière de pharmacovigilance sont calculées sur la base des médicaments autorisés dans l'Union (EEE) (enregistrés dans la «base de données prévue à l'article 57») à cette date. Jusqu'à la date du retrait, les médicaments approuvés à l'échelon national par le Royaume-Uni seront pris en compte.

37. Comment traiter, à partir de la date du retrait, les données du Royaume-Uni dans les rapports périodiques actualisés de sécurité? (NOUVEAU)

Les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) doivent comporter des résumés cumulatifs et périodiques de données de sécurité mondiales obtenues de différentes sources dans le monde. Les données de sécurité pertinentes obtenues auprès de sources britanniques après la date du retrait devront donc continuer à figurer dans les PSUR, conformément aux exigences habituelles concernant les données de pays tiers.

Pour le calcul de l'exposition à partir de l'expérience de commercialisation par région, les patients exposés au Royaume-Uni jusqu'à la date du retrait devront être inclus dans l'estimation de l'UE/EEE. Par la suite, l'exposition des patients au Royaume-Uni devra être considérée comme faisant partie de celle des régions hors UE/EEE.

*Commission européenne
Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire*

*Agence européenne des
médicaments*

[m_EU_national_authorized_medicinal_products.pdf](#), en ce qui concerne les procédures de reconnaissance mutuelle (PRM) et les procédures décentralisées (PDC) dont l'État membre de référence est le Royaume-Uni. «Pour les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché, si la procédure n'aboutit pas avant le 30 mars 2019 [faute d'accord des États membres concernés [...] ou faute de décision de la Commission [...]], la procédure sera arrêtée et le demandeur devra soumettre une nouvelle demande à un nouvel État membre de référence». Par conséquent, les procédures de saisine PRM/PDC concernant des demandes dont le Royaume-Uni est l'État membre de référence ne seront pas poursuivies après le 29 mars 2019.