

Ce document constitue un outil de documentation et n'engage pas la responsabilité des institutions

► **B**

RÈGLEMENT (CE) N° 1234/2008 DE LA COMMISSION

du 24 novembre 2008

concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(JO L 334 du 12.12.2008, p. 7)

Modifié par:

		Journal officiel		
		n°	page	date
► <u>M1</u>	Règlement (UE) n° 712/2012 de la Commission du 3 août 2012	L 209	4	4.8.2012

**RÈGLEMENT (CE) N° 1234/2008 DE LA COMMISSION****du 24 novembre 2008****concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires ⁽¹⁾, et notamment son article 39, paragraphe 1,vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽²⁾, et notamment son article 35, paragraphe 1,vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ⁽³⁾, et notamment son article 16, paragraphe 4, et son article 41, paragraphe 6,

considérant ce qui suit:

- (1) Le cadre législatif communautaire relatif aux modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché est défini par le règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'autorité compétente d'un État membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires ⁽⁴⁾ et par le règlement (CE) n° 1085/2003 de la Commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil ⁽⁵⁾. Compte tenu de l'expérience pratique acquise dans l'application de ces deux règlements, il y a lieu de les réexaminer afin de simplifier, de clarifier et d'assouplir le cadre législatif tout en garantissant le même niveau de protection de la santé publique et animale.
- (2) Il convient par conséquent de réviser les procédures exposées dans les règlements (CE) n° 1084/2003 et (CE) n° 1085/2003 sans s'écarter des principes généraux sur lesquels reposent ces procédures. Pour des raisons de proportionnalité, les médicaments homéopathiques et les médicaments traditionnels à base de plantes qui n'ont pas bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché, mais qui font l'objet d'une procédure d'enregistrement simplifiée, restent exclus du champ d'application du règlement.

⁽¹⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 1.

⁽²⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

⁽³⁾ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

⁽⁴⁾ JO L 159 du 27.6.2003, p. 1.

⁽⁵⁾ JO L 159 du 27.6.2003, p. 24.

▼B

- (3) Les modifications apportées aux médicaments peuvent être classées en différentes catégories, selon le niveau de risque pour la santé publique ou animale et selon les répercussions sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné. Il y a donc lieu d'élaborer des définitions pour chacune de ces catégories. En vue d'améliorer la prévisibilité, il convient d'établir des lignes directrices sur les caractéristiques des différentes catégories de modifications et de les mettre régulièrement à jour en fonction des progrès scientifiques et techniques, en tenant compte en particulier de l'évolution en matière d'harmonisation internationale. Il convient en outre d'habiliter l'Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée l'«Agence») et les États membres à formuler des recommandations sur la classification des modifications imprévues.
- (4) Il y a lieu de préciser que les modifications susceptibles d'avoir les répercussions les plus fortes sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité des médicaments nécessitent une évaluation scientifique complète, de la même manière que les demandes d'autorisation de mise sur le marché.
- (5) Pour réduire davantage le nombre global de procédures de modifications et pour permettre aux autorités compétentes de mettre l'accent sur les modifications ayant des répercussions réelles sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité, il convient de prévoir un système de rapports annuels pour certaines modifications mineures. Ces modifications n'exigent pas d'accord préalable et sont notifiées dans les douze mois qui suivent leur mise en œuvre. En revanche, d'autres types de modifications mineures, dont la déclaration immédiate est nécessaire pour les besoins de la surveillance continue du médicament concerné, ne sont pas soumis au système de rapports annuels.
- (6) Chaque modification fait l'objet d'une soumission distincte. Il convient néanmoins d'autoriser les groupes de modifications dans certains cas, afin de faciliter l'examen des modifications et d'alléger la charge administrative. Il y a lieu de n'autoriser le regroupement de modifications des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire que dans la mesure où toutes les autorisations concernées sont affectées par un ensemble de modifications rigoureusement identiques.
- (7) Pour éviter les travaux faisant double emploi lors de l'évaluation des modifications des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché, il convient de répartir les tâches de telle manière qu'une autorité, choisie parmi les autorités compétentes des États membres et l'Agence, examine la modification pour le compte des autres autorités concernées.
- (8) Il convient de prendre des dispositions conformes à celles de la directive 2001/82/CE et de la directive 2001/83/CE en ce qui concerne le rôle des groupes de coordination établis en vertu de l'article 31 de la directive 2001/82/CE et l'article 27 de la directive 2001/83/CE, l'objectif étant de renforcer la coopération entre les États membres et de permettre la résolution des désaccords intervenus dans l'évaluation de certaines modifications.
- (9) Le présent règlement indique dans quel cas le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché est autorisé à mettre en œuvre une modification donnée, car de telles précisions sont essentielles pour les opérateurs économiques.

▼B

- (10) Il y a lieu de prévoir une période transitoire afin de donner à l'ensemble des parties intéressées et, en particulier, aux autorités des États membres et aux entreprises le temps de s'adapter au nouveau cadre législatif.
- (11) Les mesures prévues au présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain et du comité permanent des médicaments vétérinaires,

A ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

CHAPITRE I

DISPOSITIONS GÉNÉRALES*Article premier***Objet et champ d'application****▼M1**

1. Le présent règlement fixe les dispositions relatives à l'examen des modifications apportées aux termes de toutes les autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires accordées conformément au règlement (CE) n° 726/2004, à la directive 2001/83/CE, à la directive 2001/82/CE et à la directive 87/22/CEE du Conseil ⁽¹⁾.

▼B

2. Le présent règlement ne s'applique pas aux transferts d'autorisations de mise sur le marché d'un titulaire d'autorisation de mise sur le marché (ci-après dénommé le «titulaire») à un autre.

3. Le chapitre II ne s'applique qu'aux modifications des termes des autorisations de mise sur le marché approuvées conformément à la directive 87/22/CEE, au chapitre 4 de la directive 2001/82/CE ou au chapitre 4 de la directive 2001/83/CE.

▼M1

3 *bis*. Le chapitre II *bis* ne s'applique qu'aux modifications des termes des autorisations de mise sur le marché purement nationales.

▼B

4. Le chapitre III ne s'applique qu'aux modifications des termes des autorisations de mise sur le marché approuvées conformément au règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après dénommées les «autorisations centralisées de mise sur le marché»).

*Article 2***Définitions**

Aux fins du présent règlement, on entend par:

▼M1

- 1) «modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché» ou «modification», toute modification apportée:
- a) aux informations visées aux articles 12, paragraphe 3, à 14 et à l'annexe I de la directive 2001/82/CE, aux articles 8, paragraphe 3, à 11 et à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, à l'article 6, paragraphe 2, et à l'article 31, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 ou à l'article 7 du règlement (CE) n° 1394/2007;

⁽¹⁾ JO L 15 du 17.1.1987, p. 38.

▼ M1

- b) aux termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, y compris le résumé des caractéristiques du produit et toutes conditions, obligations ou restrictions ayant des effets sur l'autorisation de mise sur le marché, ou à l'étiquetage ou à la notice en raison de modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit;
- c) aux termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire, y compris le résumé des caractéristiques du produit et toutes conditions, obligations ou restrictions ayant des effets sur l'autorisation de mise sur le marché, ou à l'étiquetage ou à la notice.

▼ B

- 2) «modification mineure de type IA», toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles;
- 3) «modification majeure de type II», toute modification qui n'est pas une extension et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné;
- 4) «extension d'une autorisation de mise sur le marché» ou «extension», toute modification qui figure à l'annexe I et qui remplit les conditions qui y sont exposées;
- 5) «modification mineure de type IB», toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA ni une modification majeure de type II ni une extension;
- 6) «État membre concerné», tout État membre dont l'autorité compétente a accordé une autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné;
- 7) «autorité compétente»:
 - a) l'autorité compétente de chaque État membre concerné;
 - b) dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, l'Agence;

▼ M1

- 8) «mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité», une modification provisoire des termes de l'autorisation de mise sur le marché rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament;
- 9) «autorisation de mise sur le marché purement nationale», toute autorisation de mise sur le marché accordée par un État membre conformément à l'acquis, hormis dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure d'autorisation décentralisée, et qui n'a pas fait l'objet d'une harmonisation complète à la suite d'une procédure de saisine.

▼B*Article 3***Classification des modifications**

1. Il convient d'appliquer la classification visée à l'annexe II à toute modification qui ne constitue pas une extension.

▼M1

2. Une modification qui n'est pas une extension et dont la classification est indéterminée après l'application des dispositions prévues au présent règlement, compte tenu des lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1, et, le cas échéant, des recommandations émises en vertu de l'article 5, est considérée par défaut comme une modification mineure de type IB.

▼B

3. Par dérogation au paragraphe 2, une modification qui n'est pas une extension et dont la classification est indéterminée après l'application des dispositions prévues par le présent règlement est considérée comme une modification majeure de type II dans les cas suivants:

a) à la demande du titulaire, lors de la soumission de la modification;

▼M1

b) lorsque l'autorité compétente de l'État membre de référence tel que visé à l'article 32 de la directive 2001/82/CE et à l'article 28 de la directive 2001/83/CE (ci-après l'«État membre de référence»), en concertation avec les autres États membres concernés, ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, l'Agence ou encore, dans le cas d'une autorisation de mise sur le marché purement nationale, l'autorité compétente conclut, à la suite de l'évaluation de la conformité d'une notification soumise conformément à l'article 9, paragraphe 1, à l'article 13 *ter*, paragraphe 1, ou à l'article 15, paragraphe 1, et en tenant compte des recommandations émises en vertu de l'article 5, que la modification est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné.

*Article 4***Lignes directrices**

1. Après consultation des États membres et de l'Agence, la Commission établit des lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications, concernant le déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II *bis*, III et IV du présent règlement et concernant la documentation à soumettre en vertu de ces procédures.

2. Les lignes directrices visées au paragraphe 1 sont mises à jour régulièrement.

▼B*Article 5***Recommandation sur les modifications imprévues****▼M1**

1. Avant de soumettre une modification dont la classification n'est pas prévue par le présent règlement, un titulaire peut demander une recommandation sur la classification de la modification:

a) à l'Agence, lorsque la modification se rapporte à une autorisation de mise sur le marché accordée en vertu du règlement (CE) n° 726/2004;

▼ M1

- b) à l'autorité compétente de l'État membre concerné, lorsque la modification se rapporte à une autorisation de mise sur le marché purement nationale;
- c) à l'autorité compétente de l'État membre de référence, dans les autres cas.

La recommandation visée au premier alinéa est conforme aux lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1. Elle est émise dans les quarante-cinq jours qui suivent la date de réception de la demande et elle est transmise au titulaire, à l'Agence et au groupe de coordination visé à l'article 31 de la directive 2001/82/CE ou à l'article 27 de la directive 2001/83/CE.

Le délai de quarante-cinq jours visé au deuxième alinéa peut être prolongé de vingt-cinq jours lorsque l'autorité compétente juge nécessaire de consulter le groupe de coordination.

1 *bis*. Avant d'examiner une modification dont la classification n'est pas prévue par le présent règlement, une autorité compétente d'un État membre peut demander une recommandation sur la classification de la modification au groupe de coordination.

La recommandation visée au premier alinéa est conforme aux lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1. Elle est émise dans les quarante-cinq jours qui suivent la date de réception de la demande et elle est transmise au titulaire, à l'Agence et aux autorités compétentes de l'ensemble des États membres.

▼ B

2. L'Agence et les deux groupes de coordination visés au paragraphe 1 coopèrent afin d'assurer la cohérence des recommandations émises conformément à ce paragraphe et publient ces recommandations après suppression de l'ensemble des données de nature commerciale confidentielle.

*Article 6***Modifications donnant lieu à la révision des informations «produit»**

Lorsqu'une modification entraîne la révision du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage ou de la notice, cette révision est considérée comme faisant partie intégrante de cette modification.

▼ M1*Article 7***Groupes de modifications**

1. Lorsque plusieurs modifications sont notifiées ou demandées, une notification ou demande distincte est soumise pour chaque modification souhaitée, conformément aux dispositions du chapitre II, du chapitre III ou de l'article 19 selon le cas.

2. Par dérogation au paragraphe 1, les dispositions suivantes s'appliquent:

- a) lorsque la ou les mêmes modifications mineures de type IA apportées aux termes d'une ou de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire sont notifiées simultanément à la même autorité compétente, ces modifications peuvent faire l'objet d'une notification unique soumise conformément à l'article 8 ou à l'article 14;

▼M1

- b) lorsque plusieurs modifications des termes d'une même autorisation de mise sur le marché sont soumises simultanément, ces modifications peuvent faire l'objet d'une soumission unique, à condition que les modifications concernées correspondent à l'un des cas énumérés à l'annexe III;
- c) lorsque plusieurs modifications des termes d'une même autorisation de mise sur le marché sont soumises simultanément et que les modifications ne correspondent pas à l'un des cas énumérés à l'annexe III, ces modifications peuvent faire l'objet d'une soumission unique, à condition que l'autorité compétente de l'État membre de référence, en concertation avec les autorités compétentes des États membres concernés, ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, l'Agence, y consente.

Les modifications visées aux points b) et c) sont soumises simultanément à l'ensemble des autorités compétentes au moyen:

- i) d'une notification unique, conformément à l'article 9 ou à l'article 15, dans le cas où au moins une des modifications est une modification mineure de type IB et où les autres modifications sont des modifications mineures;
- ii) d'une demande unique, conformément à l'article 10 ou à l'article 16, dans le cas où au moins une des modifications est une modification majeure de type II et où aucune des modifications n'est une extension;
- iii) d'une demande unique, conformément à l'article 19, dans le cas où au moins une des modifications est une extension.

▼B

CHAPITRE II

**MODIFICATIONS DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ
ACCORDÉES CONFORMÉMENT À LA DIRECTIVE 87/22/CEE, AU
CHAPITRE 4 DE LA DIRECTIVE 2001/82/CE OU AU CHAPITRE 4
DE LA DIRECTIVE 2001/83/CE**

Article 8

**Procédure de notification applicable aux modifications mineures de
type IA**

1. Lorsqu'une modification mineure de type IA est effectuée, le titulaire soumet simultanément à l'ensemble des autorités compétentes une notification contenant les éléments visés à l'annexe IV. Cette notification est soumise dans les douze mois qui suivent la date de mise en œuvre de la modification.

Toutefois, la notification est soumise immédiatement après la mise en œuvre de la modification dans le cas d'une modification mineure nécessitant une notification immédiate pour les besoins de la surveillance continue du médicament concerné.

2. Dans les trente jours qui suivent la date de réception de la notification, les mesures prévues à l'article 11 s'appliquent.

Article 9

**Procédure de notification applicable aux modifications mineures de
type IB**

1. Le titulaire soumet simultanément à l'ensemble des autorités compétentes une notification contenant les éléments visés à l'annexe IV.

▼ B

Si la notification remplit la condition visée au premier alinéa, l'autorité compétente de l'État membre de référence, après avoir consulté les autres États membres concernés, accuse réception d'une notification conforme.

2. Si, dans les trente jours qui suivent la date de l'accusé de réception d'une notification conforme, l'autorité compétente de l'État membre de référence n'a pas transmis d'avis défavorable au titulaire, la notification est réputée acceptée par l'ensemble des autorités compétentes.

Si la notification est acceptée par l'autorité compétente de l'État membre de référence, les mesures prévues à l'article 11 s'appliquent.

3. Si l'autorité compétente de l'État membre de référence estime que la notification ne peut pas être acceptée, elle en informe le titulaire et les autres autorités compétentes, en précisant les raisons qui motivent son avis défavorable.

Dans les trente jours qui suivent la date de réception d'un avis défavorable, le titulaire peut soumettre à l'ensemble des autorités compétentes une notification modifiée tenant dûment compte des motifs exposés dans cet avis.

Si le titulaire ne modifie pas la notification conformément au deuxième alinéa, la notification est réputée rejetée par l'ensemble des autorités compétentes et les mesures prévues à l'article 11 s'appliquent.

4. Lorsqu'une notification modifiée a été soumise, l'autorité compétente de l'État membre de référence l'évalue dans les trente jours qui suivent sa date de réception et les mesures prévues à l'article 11 s'appliquent.

▼ M1

5. Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type IB fait partie d'un groupe de modifications contenant une modification de type II et ne contenant pas d'extension. Dans ce cas, la procédure d'autorisation préalable prévue à l'article 10 s'applique.

Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type IB fait partie d'un groupe de modifications contenant une extension. Dans ce cas, la procédure prévue à l'article 19 s'applique.

▼ B*Article 10***Procédure «d'autorisation préalable» applicable aux modifications majeures de type II**

1. Le titulaire soumet simultanément à l'ensemble des autorités compétentes une demande contenant les éléments visés à l'annexe IV.

Si la demande remplit les conditions exposées au premier alinéa, l'autorité compétente de l'État membre de référence accuse réception d'une demande conforme et informe le titulaire ainsi que les autres autorités compétentes du fait que la procédure débute à la date de cet accusé de réception.

2. Dans les soixante jours qui suivent la date d'accusé de réception d'une demande conforme, l'autorité compétente de l'État membre de référence élabore un rapport d'évaluation et prend une décision relative à la demande, à communiquer aux autres autorités compétentes.

▼ M1

L'autorité compétente de l'État membre de référence peut réduire la période visée au premier alinéa, selon l'urgence, ou l'étendre à quatre-vingt-dix jours pour les modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, point c).

▼B

La durée de la période visée au premier alinéa s'établit à quatre-vingt-dix jours pour les modifications visées à l'annexe V, partie 2.

3. Durant la période prévue au paragraphe 2, l'autorité compétente de l'État membre de référence peut demander au titulaire de fournir des informations supplémentaires dans un délai fixé par elle. Dans ce cas:

- a) l'autorité compétente de l'État membre de référence informe les autres autorités compétentes concernées de sa demande d'informations supplémentaires;
- b) la procédure est suspendue jusqu'à ce que les informations supplémentaires soient fournies;
- c) l'autorité compétente de l'État membre de référence peut prolonger la période visée au paragraphe 2.

4. Sans préjudice de l'article 13, et dans les trente jours qui suivent la date de réception de la décision et du rapport d'évaluation visé au paragraphe 2, les autorités compétentes reconnaissent la décision et en informent l'autorité compétente de l'État membre de référence.

Si, durant la période visée au premier alinéa, une autorité compétente n'a pas exprimé de désaccord conformément à l'article 13, la décision est réputée reconnue par cette autorité.

5. Si la décision visée au paragraphe 2 a été reconnue par l'ensemble des autorités compétentes conformément au paragraphe 4, les mesures prévues à l'article 11 s'appliquent.

▼M1

6. Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type II fait partie d'un groupe de modifications contenant une extension. Dans ce cas, la procédure prévue à l'article 19 s'applique.

▼B*Article 11***Mesures destinées à clore les procédures des articles 8 à 10**

1. Lorsqu'il est fait référence au présent article, l'autorité compétente de l'État membre de référence prend les mesures suivantes:

- a) elle indique au titulaire et aux autres autorités compétentes si la modification ou la notification est acceptée ou rejetée;
- b) si la modification ou la notification est rejetée, elle informe le titulaire et les autres autorités compétentes des motifs du rejet;
- c) elle indique au titulaire et aux autres autorités compétentes si la modification ou la notification nécessite un amendement de la décision accordant une autorisation de mise sur le marché.

2. Lorsqu'il est fait référence au présent article, chaque autorité compétente amende, le cas échéant et dans le délai prévu à l'article 23, paragraphe 1, la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché conformément à la modification ayant été acceptée.

*Article 12***Vaccins antigrippaux humains****▼M1**

1. Par dérogation à l'article 10, la procédure prévue aux paragraphes 2 à 5 s'applique à l'examen des modifications concernant les changements apportés à la substance active pour les besoins de la mise à jour annuelle d'un vaccin antigrippal humain.

▼B

2. Le titulaire soumet simultanément à l'ensemble des autorités compétentes une demande contenant les éléments visés à l'annexe IV.

Si la demande remplit les conditions exposées au premier alinéa, l'autorité compétente de l'État membre de référence accuse réception d'une demande conforme et informe le titulaire ainsi que les autres autorités compétentes du fait que la procédure débute à la date de cet accusé de réception.

▼M1

3. L'autorité compétente de l'État membre de référence évalue la demande soumise. Elle peut demander des données supplémentaires au titulaire lorsqu'elle le juge nécessaire pour mener à bien son évaluation.

4. L'autorité compétente élabore une décision et un rapport d'évaluation dans un délai de quarante-cinq jours à compter de la réception d'une demande conforme.

Le délai de quarante-cinq jours visé au premier alinéa est suspendu entre la date à laquelle les données supplémentaires visées au paragraphe 3 sont demandées et celle à laquelle ces données sont transmises.

5. Dans les douze jours à compter de la réception de la décision et du rapport d'évaluation de l'autorité compétente de l'État membre de référence, les autorités compétentes adoptent une décision en conséquence et en informent l'autorité compétente de l'État membre de référence et le titulaire.

▼B*Article 13***Groupe de coordination et arbitrage**

1. Lorsqu'il n'est pas possible de reconnaître une décision conformément à l'article 10, paragraphe 4, ou d'approuver un avis conformément à l'article 20, paragraphe 8, point b), en raison de risques potentiels graves pour la santé publique, dans le cas de médicaments à usage humain, ou en raison de risques potentiels graves pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, dans le cas de médicaments vétérinaires, une autorité compétente demande que le désaccord soit soumis au groupe de coordination.

La partie en désaccord transmet un rapport détaillé sur les raisons qui justifient sa position à l'ensemble des États membres concernés et au demandeur.

2. L'article 33, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/82/CE ou l'article 29, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/83/CE s'applique au désaccord visé au paragraphe 1.

CHAPITRE III

MODIFICATIONS DES AUTORISATIONS CENTRALISÉES DE MISE SUR LE MARCHÉ*Article 14***Procédure de notification applicable aux modifications mineures de type IA**

1. Lorsqu'une modification mineure de type IA est effectuée, le titulaire soumet à l'Agence une notification contenant les éléments visés à l'annexe IV. Cette notification est soumise dans les douze mois qui suivent la date de mise en œuvre de la modification.

▼B

Toutefois, la notification est soumise immédiatement après la mise en œuvre de la modification dans le cas d'une modification mineure nécessitant une notification immédiate pour les besoins de la surveillance continue du médicament concerné.

2. Dans les trente jours qui suivent la date de réception de la notification, les mesures prévues à l'article 17 s'appliquent.

*Article 15***Procédure de notification applicable aux modifications mineures de type IB**

1. Le titulaire soumet à l'Agence une notification contenant les éléments visés à l'annexe IV.

Si la notification remplit la condition visée au premier alinéa, l'Agence accuse réception d'une notification conforme.

2. Si, dans les trente jours qui suivent la date de l'accusé de réception d'une notification conforme, l'Agence n'a pas transmis d'avis défavorable au titulaire, son avis est réputé favorable.

Si l'avis émis par l'Agence est favorable, les mesures prévues à l'article 17 s'appliquent.

3. Si l'Agence estime que la notification ne peut pas être acceptée, elle en informe le titulaire, en précisant les raisons qui motivent son avis défavorable.

Dans les trente jours qui suivent la date de réception d'un avis défavorable, le titulaire peut soumettre à l'Agence une notification modifiée tenant dûment compte des motifs exposés dans cet avis.

▼M1

Si le titulaire ne modifie pas la notification conformément au deuxième alinéa, la notification est réputée rejetée.

▼B

4. Lorsqu'une notification modifiée a été soumise, l'Agence l'évalue dans les trente jours qui suivent sa date de réception et les mesures prévues à l'article 17 s'appliquent.

▼M1

5. Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type IB fait partie d'un groupe de modifications contenant une modification de type II et ne contenant pas d'extension. Dans ce cas, la procédure d'autorisation préalable prévue à l'article 16 s'applique.

Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type IB fait partie d'un groupe de modifications contenant une extension. Dans ce cas, la procédure prévue à l'article 19 est applicable.

▼B*Article 16***Procédure «d'autorisation préalable» applicable aux modifications majeures de type II**

1. Le titulaire soumet à l'Agence une demande contenant les éléments visés à l'annexe IV.

Si la demande remplit les conditions exposées au premier alinéa, l'Agence accuse réception d'une demande conforme.

▼B

2. L'Agence émet un avis sur la demande conforme visée au paragraphe 1 dans les soixante jours qui suivent sa date de réception.

▼M1

L'Agence peut réduire la période visée au premier alinéa, selon l'urgence, ou l'étendre à quatre-vingt-dix jours pour les modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, point c).

▼B

La durée de la période visée au premier alinéa s'établit à quatre-vingt-dix jours pour les modifications visées à l'annexe V, partie 2.

3. Durant la période visée au paragraphe 2, l'Agence peut demander au titulaire de fournir des informations supplémentaires dans un délai fixé par elle. La procédure est suspendue jusqu'à ce que ces informations supplémentaires aient été fournies. Dans ce cas, l'Agence peut prolonger la période prévue au paragraphe 2.

4. L'article 9, paragraphes 1 et 2, et l'article 34, paragraphes 1 et 2, du règlement (CE) n° 726/2004 s'appliquent à l'avis concernant la demande conforme.

Dans les quinze jours qui suivent la date d'adoption de l'avis définitif sur la demande conforme, les mesures prévues à l'article 17 s'appliquent.

▼M1

5. Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type II fait partie d'un groupe de modifications contenant une extension. Dans ce cas, la procédure prévue à l'article 19 s'applique.

*Article 17***Mesures destinées à clore les procédures des articles 14 à 16**

1. Lorsqu'il est fait référence au présent article, l'Agence prend les mesures suivantes:

- a) elle informe le titulaire du résultat de l'évaluation;
- b) si la modification est rejetée, elle informe le titulaire des motifs du rejet;
- c) si le résultat de l'évaluation est favorable et si la modification a une incidence sur les termes de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, l'Agence transmet son avis à la Commission, accompagné des motifs qui le fondent ainsi que des versions révisées des documents visés, selon le cas, à l'article 9, paragraphe 4, ou à l'article 34, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004.

2. Dans le cas visé au paragraphe 1, point c), la Commission, tenant compte de l'avis de l'Agence, modifie, si nécessaire, la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché dans le délai prévu à l'article 23, paragraphe 1 *bis*. Le registre communautaire des médicaments visé à l'article 13, paragraphe 1, et à l'article 38, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, est mis à jour en conséquence.

▼B*Article 18***Vaccins antigrippaux humains****▼M1**

1. Par dérogation à l'article 16, la procédure prévue aux paragraphes 2 à 6 s'applique à l'examen des modifications concernant les changements apportés à la substance active pour les besoins de la mise à jour annuelle d'un vaccin antigrippal humain.

▼B

2. Le titulaire soumet à l'Agence une demande contenant les éléments visés à l'annexe IV.

Si la demande remplit les conditions exposées au premier alinéa, l'Agence accuse réception d'une demande conforme et informe le titulaire du fait que la procédure débute à la date de cet accusé de réception.

▼M1

3. L'Agence évalue la demande soumise. Elle peut demander des données supplémentaires lorsqu'elle le juge nécessaire pour mener à bien son évaluation.

4. L'Agence adopte un avis dans les cinquante-cinq jours à compter de la date de réception d'une demande conforme. L'avis de l'Agence sur la demande est transmis au demandeur. Si son avis est favorable, l'Agence le transmet également à la Commission, accompagné d'une notification des motifs qui le fondent et des versions révisées des documents visés à l'article 9, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004.

5. Le délai de cinquante-cinq jours visé au paragraphe 4 est suspendu entre la date à laquelle les données supplémentaires visées au paragraphe 3 sont demandées et celle à laquelle ces données sont transmises.

6. La Commission, tenant compte de l'avis favorable de l'Agence, modifie, si nécessaire, la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché. Le registre communautaire des médicaments visé à l'article 13, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, est mis à jour en conséquence.

▼B

CHAPITRE IV

*PARTIE 1****Procédures particulières****Article 19***Extensions des autorisations de mise sur le marché**

1. Une demande d'extension d'une autorisation de mise sur le marché est évaluée suivant la même procédure que l'autorisation initiale de mise sur le marché à laquelle elle se rapporte.

2. L'extension d'une autorisation de mise sur le marché est accordée suivant la même procédure que l'autorisation initiale de mise sur le marché à laquelle elle se rapporte ou est incluse dans ladite autorisation.

▼B*Article 20***Répartition des tâches**

1. Par dérogation à l'article 7, paragraphe 1, et aux articles 9, 10, 15, 16 et 19, lorsqu'une modification mineure de type IB, une modification majeure de type II ou un groupe de modifications relevant de l'un des cas visés à l'article 7, paragraphe 2, point b), qui ne contient aucune extension, se rapporte à plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire, le titulaire de ces autorisations peut suivre la procédure exposée aux paragraphes 3 à 9 du présent article.

2. Pour les besoins des paragraphes 3 à 9, il convient d'entendre par «autorité de référence» l'une des autorités suivantes:

- a) l'Agence, lorsque l'une au moins des autorisations de mise sur le marché exposées au paragraphe 1 est une autorisation centralisée;
- b) l'autorité compétente d'un État membre concerné qui a été choisie par le groupe de coordination, en tenant compte d'une recommandation du titulaire, dans les autres cas.

3. Le titulaire soumet à l'ensemble des autorités compétentes une demande contenant les éléments visés à l'annexe IV, en indiquant l'autorité de référence recommandée.

Si la demande remplit les conditions exposées au premier alinéa, le groupe de coordination choisit une autorité de référence qui accuse réception d'une demande conforme.

Lorsque l'autorité de référence ayant été choisie est l'autorité compétente d'un État membre qui n'a pas accordé d'autorisation de mise sur le marché à l'ensemble des médicaments touchés par la demande, le groupe de coordination peut demander à une autre autorité concernée d'aider l'autorité de référence à évaluer la demande.

4. L'autorité de référence émet un avis sur la demande conforme visée au paragraphe 3 en respectant l'un des délais suivants:

- a) soixante jours à compter de la date de l'accusé de réception d'une demande conforme dans le cas des modifications mineures de type IB ou des modifications majeures de type II;
- b) quatre-vingt-dix jours à compter de la date de l'accusé de réception d'une demande conforme dans le cas des modifications énumérées à l'annexe V, partie 2.

5. L'autorité de référence peut réduire la durée visée au paragraphe 4, point a), selon l'urgence, ou l'étendre à quatre-vingt-dix jours pour les modifications exposées à l'annexe V, partie 1.

6. Durant la période visée au paragraphe 4, l'autorité de référence peut demander au titulaire de fournir des informations supplémentaires dans un délai fixé par elle. Dans ce cas:

- a) l'autorité de référence informe les autres autorités compétentes de sa demande d'informations supplémentaires;
- b) la procédure est suspendue jusqu'à la transmission des informations supplémentaires;
- c) l'autorité de référence peut prolonger la période visée au paragraphe 4, point a).

▼B

7. Lorsque l'Agence est l'autorité de référence, l'article 9, paragraphes 1, 2 et 3, et l'article 34, paragraphes 1, 2 et 3, du règlement (CE) n° 726/2004 s'appliquent à l'avis émis sur une demande conforme visé au paragraphe 4.

Lorsque l'avis émis sur une demande conforme est favorable:

- a) la Commission modifie, le cas échéant, les autorisations centralisées de mise sur le marché qui sont concernées et met à jour le registre communautaire des médicaments prévu à l'article 13, paragraphe 1, et à l'article 38, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, dans un délai de trente jours à compter de la date de réception de l'avis définitif et sur la base d'une proposition de l'Agence;
- b) les États membres concernés, dans un délai de trente jours à compter de la date de réception de l'avis définitif de l'Agence, approuvent cet avis, en informent l'Agence et modifient le cas échéant les autorisations de mise sur le marché concernées, à moins qu'une procédure de saisine conforme à l'article 35 de la directive 2001/82/CE ou de l'article 31 de la directive 2001/83/CE ne soit lancée dans les trente jours qui suivent la date de réception de l'avis définitif.

8. Si l'autorité de référence est l'autorité compétente d'un État membre:

- a) elle transmet au titulaire et à l'ensemble des autorités compétentes son avis sur la demande conforme;
- b) sans préjudice des dispositions prévues à l'article 13 et dans un délai de trente jours à compter de la date de réception de l'avis, les autorités compétentes approuvent cet avis, en informent l'autorité de référence et modifient les autorisations de mise sur le marché concernées.

9. À la demande de l'autorité de référence, les États membres concernés transmettent les données relatives aux autorisations de mise sur le marché qui sont affectées par la modification, en vue de vérifier la conformité de la demande et d'émettre un avis sur la demande conforme.

*Article 21***Pandémie de grippe humaine****▼M1**

1. Par dérogation aux chapitres I, II, II *bis* et III, lorsqu'une pandémie de grippe humaine est dûment reconnue par l'Organisation mondiale de la santé ou par l'Union dans le cadre de la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾, les autorités compétentes ou, dans le cas d'autorisations centralisées de mise sur le marché, la Commission peuvent accepter, à titre exceptionnel et temporaire, une modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un vaccin contre la grippe humaine, lorsque certaines données cliniques ou non cliniques ne sont pas disponibles.

▼B

2. Lorsqu'une modification est acceptée en application du paragraphe 1, le titulaire soumet les données cliniques et non cliniques manquantes dans un délai fixé par l'autorité compétente.

⁽¹⁾ JO L 268 du 3.10.1998, p. 1.

▼B*Article 22***Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité****▼M1**

1. Lorsque, dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique, dans le cas des médicaments à usage humain, ou d'un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, dans le cas des médicaments vétérinaires, le titulaire prend de sa propre initiative des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité, il en informe immédiatement l'ensemble des autorités compétentes et, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, l'Agence.

Si aucune objection n'est soulevée par les autorités compétentes ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, par l'Agence dans les vingt-quatre heures qui suivent la réception de ces informations, les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité sont réputées acceptées.

▼B

2. Dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique, dans le cas des médicaments à usage humain, ou d'un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, dans le cas des médicaments vétérinaires, les autorités compétentes, ou la Commission en cas d'autorisation centralisée de mise sur le marché, peuvent imposer au titulaire des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité.

3. Lorsqu'une restriction urgente pour des raisons de sécurité est prise par le titulaire ou imposée par une autorité compétente ou la Commission, le titulaire soumet la demande de modification correspondante dans un délai de quinze jours à compter de la date d'introduction de ladite restriction.

*PARTIE 2****Modifications de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché et mise en œuvre****Article 23***Modifications de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché**

1. La modification de la décision d'autorisation de mise sur le marché qui résulte des procédures exposées aux chapitres II et III est effectuée:

- a) dans les trente jours qui suivent la date de réception des renseignements visés au paragraphe 1, point c), des articles 11 et 17, lorsque la modification concernée aboutit à une extension de six mois de la période visée à l'article 13, paragraphes 1 et 2, du règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil ⁽¹⁾, conformément à l'article 36 du règlement (CE) n° 1901/2006;
- b) dans les deux mois qui suivent la date de réception des renseignements visés au paragraphe 1, point c), des articles 11 et 17, dans le cas d'une modification majeure de type II ou de modification mineure de type IA qui ne nécessite pas de notification immédiate pour les besoins de la surveillance continue du médicament concerné;
- c) dans les six mois qui suivent la date de réception des renseignements visés au paragraphe 1, point c), des articles 11 et 17, dans les autres cas.

⁽¹⁾ JO L 182 du 2.7.1992, p. 1.

▼ M1

1 *bis*. Les modifications de la décision accordant une autorisation de mise sur le marché qui résultent des procédures prévues au chapitre III sont effectuées:

- a) dans les deux mois qui suivent la date de réception des informations visées à l'article 17, paragraphe 1, point c), pour les modifications suivantes:
- i) les modifications liées à l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou à la modification d'une indication existante;
 - ii) les modifications liées à l'ajout d'une nouvelle contre-indication;
 - iii) les modifications liées à un changement de posologie;
 - iv) les modifications liées à l'ajout d'une espèce cible non productrice de denrées alimentaires ou la modification d'une espèce existante pour les médicaments vétérinaires;
 - v) les modifications concernant le remplacement ou l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une combinaison de sérotypes, de souches ou d'antigènes, pour un vaccin vétérinaire;
 - vi) les modifications de la substance active d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine;
 - vii) les modifications concernant le temps d'attente d'un médicament vétérinaire.
 - viii) les autres modifications de type II destinées à mettre en œuvre les modifications de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché motivées par un problème important en matière de santé publique ou, dans le cas de médicaments vétérinaires, par un problème important en matière de santé animale ou d'environnement;
- b) dans les douze mois qui suivent la date de réception des informations visées à l'article 17, paragraphe 1, point c), dans les autres cas.

L'Agence définit les modifications visées au point a) viii) et motive cette définition.

▼ B

2. Lorsque la décision d'autorisation de mise sur le marché est modifiée dans le cadre des procédures exposées aux chapitres II, III et IV, l'autorité compétente ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission, communique sans délai la décision modifiée au titulaire.

▼ M1*Article 23 bis*

La déclaration attestant la conformité avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé et mené à son terme, prévu à l'article 28, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1901/2006, est incluse dans le dossier technique de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans les trente jours qui suivent l'achèvement de l'évaluation s'y rapportant, l'autorité compétente fournit au titulaire une confirmation que la déclaration est incluse dans le dossier technique.

*Article 24***Mise en œuvre des modifications**

1. Les modifications mineures de type IA peuvent être mises en œuvre à tout moment avant la fin des procédures prévues aux articles 8, 13 *bis* et 14.

▼ M1

Lorsqu'une notification concernant une ou plusieurs modifications mineures de type IA est rejetée, le titulaire cesse d'appliquer la ou les modifications concernées dès réception de l'indication visée à l'article 11, paragraphe 1, point a), à l'article 13 *sexties*, point a), ou à l'article 17, paragraphe 1, point a).

2. Les modifications mineures de type IB ne peuvent être mises en œuvre que dans les cas suivants:

- a) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre II, après que l'autorité compétente de l'État membre de référence a informé le titulaire qu'elle avait accepté la notification conformément à l'article 9 ou après que la notification est réputée acceptée conformément à l'article 9, paragraphe 2;
- b) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre II *bis*, après que l'autorité compétente a informé le titulaire qu'elle avait accepté la notification conformément à l'article 13 *ter* ou après que la notification est réputée acceptée conformément à l'article 13 *ter*, paragraphe 2;
- c) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre III, après que l'Agence a informé le titulaire que son avis visé à l'article 15 était favorable ou après que l'avis a été réputé favorable conformément à l'article 15, paragraphe 2;
- d) pour des modifications soumises conformément à la procédure prévue à l'article 20, après que l'autorité de référence a informé le titulaire que son avis était favorable.

3. Les modifications majeures de type II ne peuvent être mises en œuvre que dans les cas suivants:

- a) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre II, trente jours après la date à laquelle l'autorité compétente de l'État membre de référence a informé le titulaire qu'elle avait accepté la modification conformément à l'article 10, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été fournis aux États membres concernés. Lorsqu'une procédure d'arbitrage a été engagée conformément à l'article 13, le titulaire ne met pas en œuvre la modification jusqu'à ce que cette procédure ait permis de conclure à l'acceptation de la modification;
- b) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre II *bis*, après que l'autorité compétente a informé le titulaire qu'elle avait accepté la modification conformément à l'article 13 *quater*;
- c) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre III, après que l'Agence a informé le titulaire que son avis visé à l'article 16 était favorable, sauf s'il s'agit d'une modification visée à l'article 23, paragraphe 1 *bis*, point a).

Les modifications visées à l'article 23, paragraphe 1 *bis*, point a), ne peuvent être mises en œuvre qu'après que la Commission a modifié la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché et en a informé le titulaire;

- d) pour des modifications soumises conformément à la procédure prévue à l'article 20, trente jours après la date à laquelle l'autorité de référence a informé le titulaire que son avis était favorable, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été fournis aux États membres concernés, sauf si une procédure d'arbitrage a été engagée conformément à l'article 13 ou si la procédure concerne une modification d'une autorisation centralisée de mise sur le marché visée à l'article 23, paragraphe 1 *bis*, point a).

▼M1

Lorsqu'une procédure d'arbitrage a été engagée conformément à l'article 13 ou que la procédure de répartition des tâches concerne une modification d'une autorisation centralisée de mise sur le marché visée à l'article 23, paragraphe 1 *bis*, point a), le titulaire ne met pas en œuvre la modification jusqu'à ce que la procédure d'arbitrage ait permis de conclure à l'acceptation de la modification ou jusqu'à ce que la décision de la Commission modifiant la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché ait été adoptée.

4. Une extension ne peut être mise en œuvre qu'après que l'autorité compétente ou, dans le cas d'une extension d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission a modifié la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché et en a informé le titulaire.

5. Les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité et les modifications liées à des questions de sécurité sont mises en œuvre dans un délai convenu entre le titulaire et l'autorité compétente et, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, l'Agence.

Par dérogation au premier alinéa, les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité et les modifications liées à des questions de sécurité qui concernent les autorisations de mise sur le marché accordées conformément au chapitre 4 de la directive 2001/82/CE ou au chapitre 4 de la directive 2001/83/CE sont mises en œuvre dans un délai convenu entre le titulaire et l'autorité compétente de l'État membre de référence, en concertation avec les autres autorités compétentes.

▼B

CHAPITRE V

DISPOSITIONS FINALES*Article 25***Surveillance continue**

Lorsqu'une autorité compétente le demande, le titulaire transmet sans délai toute information liée à la mise en œuvre d'une modification donnée.

*Article 26***Examen**

Dans les deux ans qui suivent la date indiquée au deuxième alinéa de l'article 28, les services de la Commission évaluent l'application du présent règlement en ce qui concerne la classification des modifications, en vue de proposer toute modification qui peut s'avérer nécessaire pour adapter les annexes I, II et V aux progrès scientifiques et techniques.

*Article 27***Abrogation et dispositions transitoires**

1. Les règlements (CE) n° 1084/2003 et (CE) n° 1085/2003 sont abrogés.

Les références aux règlements abrogés s'entendent comme faites au présent règlement.

2. Par dérogation au paragraphe 1, les règlements (CE) n° 1084/2003 et (CE) n° 1085/2003 continuent de s'appliquer aux modifications conformes ou aux demandes de modification qui sont en suspens à la date visée au deuxième alinéa de l'article 28.

▼B

Article 28

Entrée en vigueur

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

Il est applicable à partir du 1^{er} janvier 2010.

Par dérogation au deuxième alinéa, les recommandations relatives aux modifications imprévues qui sont visées à l'article 5 peuvent être sollicitées, émises et publiées à compter de la date d'entrée en vigueur visée au premier alinéa.

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



ANNEXE I

Extensions des autorisations de mise sur le marché

1. Modifications de la (des) substance(s) active(s):
 - a) remplacement d'une substance chimique active par un complexe/dérivé de sels/d'esters différent, avec la même fraction thérapeutique, si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives;
 - b) remplacement par un isomère ou un mélange d'isomères différents, remplacement d'un mélange par un isomère unique (par exemple remplacement d'un racémique par un énantiomère unique), si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives;
 - c) remplacement d'une substance biologique active par une substance ayant une structure moléculaire légèrement différente, si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives, à l'exception:
 - des modifications de la substance active d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine,
 - du remplacement ou de l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une combinaison de sérotypes, de souches ou d'antigènes, pour un vaccin vétérinaire contre la grippe aviaire, la fièvre aphteuse ou la fièvre catarrhale,
 - du remplacement d'une souche, pour un vaccin vétérinaire contre la grippe équine;
 - d) modification du vecteur utilisé pour produire l'antigène ou la matière d'origine, notamment une banque de nouvelles cellules mères provenant d'une source différente, si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives;
 - e) utilisation d'un nouveau ligand ou mécanisme de couplage dans un médicament radiopharmaceutique, si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives;
 - f) changement du solvant d'extraction ou du ratio substance végétale/préparation à base de celle-ci, si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives.
2. Modifications du dosage, de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration:
 - a) changement de la biodisponibilité;
 - b) changement de la pharmacocinétique, c'est-à-dire de la vitesse de libération;
 - c) changement ou ajout d'un dosage/d'une activité ou ajout d'un nouveau/d'une nouvelle;
 - d) changement ou ajout d'une forme pharmaceutique ou ajout d'une nouvelle;
 - e) changement ou ajout d'une voie d'administration ou ajout d'une nouvelle ⁽¹⁾.
3. Autres changements apportés aux médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux producteurs d'aliments: changement ou ajout d'espèces cibles.

⁽¹⁾ S'agissant de l'administration par voie parentérale, il est nécessaire de distinguer les voies intra-artérielle, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et autre. Pour l'administration aux volailles, les voies respiratoire, orale et oculaire (nébulisation) utilisées pour la vaccination sont considérées comme équivalentes.

*ANNEXE II***Classification des modifications**

1. Sont classées parmi les modifications mineures de type IA:
 - a) les modifications de nature purement administrative qui concernent l'identité et les coordonnées:
 - du titulaire;
 - du fabricant ou du fournisseur de toute matière initiale, réactive, intermédiaire, active qui est utilisée dans le processus de fabrication ou de tout produit fini;
 - b) les modifications concernant la suppression d'un site de fabrication, y compris pour une substance active, intermédiaire ou un produit fini, d'un site d'emballage, d'un fabricant responsable de la libération des lots, d'un site de contrôle des lots;
 - c) les modifications mineures apportées à une procédure d'essai physico-chimique approuvée, si la procédure actualisée s'avère au moins équivalente à l'ancienne, si des études de validation adéquates ont été réalisées et si les résultats montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne;
 - d) les modifications apportées aux spécifications de la substance active ou d'un excipient en vue de se conformer à une mise à jour de la monographie concernée de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre, si la modification est effectuée uniquement pour se mettre en conformité avec la pharmacopée et si les spécifications relatives aux propriétés particulières du produit demeurent inchangées;
 - e) les modifications concernant le matériel d'emballage qui n'est pas en contact avec le produit fini et ne portant pas préjudice au mode de dispensation, à l'usage, à la sécurité ou à la stabilité du médicament;
 - f) les modifications liées au durcissement des limites de spécification, si la modification ne résulte pas d'un engagement pris dans le cadre d'une évaluation antérieure destinée à examiner les limites de spécification et si elle n'est pas le résultat d'événements imprévus survenus durant la phase de production.
2. Sont classées parmi les modifications majeures de type II:
 - a) les modifications liées à l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou à la modification d'une indication existante;
 - b) les modifications significatives du résumé des caractéristiques du produit en raison, en particulier, de nouveaux résultats au niveau clinique, préclinique, qualité ou de pharmacovigilance;
 - c) les modifications se situant en dehors du champ des spécifications, des limites ou des critères d'acceptation ayant été approuvés;
 - d) les modifications concernant des changements substantiels du processus de fabrication, de la formulation, des spécifications ou du profil d'impureté de la substance active ou du médicament fini, qui sont susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament;
 - e) les modifications concernant le processus ou les sites de fabrication de la substance active pour un médicament biologique;

▼B

- f) les modifications relatives à l'introduction d'un nouvel intervalle de tolérance au sein du dossier d'autorisation de mise sur le marché ou l'extension d'un intervalle de tolérance ayant déjà été approuvé, si ce dernier a été élaboré conformément aux lignes directrices scientifiques en vigueur aux niveaux européen et international;
- g) les modifications concernant le changement ou l'ajout d'une espèce cible non productrice de denrées alimentaires;
- h) les modifications concernant le remplacement ou l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une combinaison de sérotypes, de souches ou d'antigènes, pour un vaccin vétérinaire contre la grippe aviaire, la fièvre aphteuse ou la fièvre catarrhale;
- i) les modifications concernant le remplacement d'une souche, pour un vaccin vétérinaire contre la grippe équine;
- j) les modifications de la substance active d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine;
- k) les modifications concernant le temps d'attente d'un médicament vétérinaire.



ANNEXE III

Conditions à remplir par les groupes de modifications visés à l'article 7, paragraphe 2, point b)

1. L'une des modifications du groupe est une extension de l'autorisation de mise sur le marché.
2. L'une des modifications du groupe est une modification majeure de type II; l'ensemble des autres modifications du groupe sont des modifications qui découlent de cette modification majeure de type II.
3. L'une des modifications du groupe est une modification mineure de type IB; l'ensemble des autres modifications du groupe sont des modifications mineures qui découlent de cette modification mineure de type IB.
4. L'ensemble des modifications du groupe concernent exclusivement des changements de nature administrative apportés au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage ou à la notice.
5. L'ensemble des modifications du groupe sont des changements apportés au dossier confidentiel de la substance active, au dossier spécifique de l'antigène de vaccin ou au dossier spécifique du plasma.
6. L'ensemble des modifications du groupe concernent un projet visant à améliorer le processus de fabrication et la qualité du médicament concerné ou de sa substance active.
7. L'ensemble des modifications du groupe sont des changements relatifs à la qualité d'un vaccin contre la pandémie de grippe humaine.
8. L'ensemble des modifications du groupe sont des changements concernant le système de pharmacovigilance visé à l'article 8, paragraphe 3, points i *bis*) et n), de la directive 2001/83/CE ou à l'article 12, paragraphe 3, points k) et o), de la directive 2001/82/CE.
9. L'ensemble des modifications du groupe découlent d'une restriction urgente pour raisons de sécurité soumise conformément à l'article 22.
10. L'ensemble des modifications du groupe concernent la mise en œuvre de l'étiquetage d'une classe.
11. L'ensemble des modifications du groupe découlent de l'évaluation d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité.
12. L'ensemble des modifications du groupe découlent d'une étude postautorisation menée sous la direction du titulaire.
13. L'ensemble des modifications du groupe découlent d'une obligation spécifique s'inscrivant dans le cadre de l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004.
14. L'ensemble des modifications du groupe découlent d'une procédure spécifique ou d'une condition s'inscrivant dans le cadre de l'article 14, paragraphe 8, et de l'article 39, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, de l'article 22 de la directive 2001/83/CE ou de l'article 26, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE.

*ANNEXE IV***Documents à soumettre**

- 1) Une liste de l'ensemble des autorisations de mise sur le marché concernées par la notification ou la demande.
- 2) Une description de l'ensemble des modifications soumises, dont:
 - a) dans le cas de modifications mineures de type IA, la date de mise en œuvre de chacune des modifications décrites;
 - b) dans le cas de modifications mineures de type IA qui n'exigent pas de notification immédiate, la description de l'ensemble des modifications mineures de type IA qui ont été effectuées au cours des douze derniers mois conformément aux termes des autorisations concernées de mise sur le marché et qui n'ont pas déjà fait l'objet d'une notification.
- 3) L'ensemble des documents nécessaires tels qu'ils ressortent des lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1, point b).
- 4) Lorsqu'une modification constitue l'origine ou la conséquence d'autres modifications apportées aux termes de la même autorisation de mise sur le marché, une description de la relation existant entre ces modifications.
- 5) Dans le cas des modifications apportées aux autorisations centralisées de mise sur le marché, la redevance correspondante telle qu'elle est prévue par le règlement (CE) n° 297/95 du Conseil ⁽¹⁾.
- 6) Dans le cas de modification des autorisations de mise sur le marché accordées par les autorités compétentes des États membres:
 - a) une liste des États membres avec indication, le cas échéant, de l'État membre de référence;
 - b) la redevance correspondante prévue par les réglementations nationales applicables dans les États membres concernés.

⁽¹⁾ JO L 35 du 15.2.1995, p. 1.

▼B

ANNEXE V

PARTIE 1

Modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques.

PARTIE 2

- 1) Modifications concernant le changement ou l'ajout d'une espèce cible non productrice de denrées alimentaires.
- 2) Modifications concernant le remplacement ou l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une combinaison de sérotypes, de souches ou d'antigènes, pour un vaccin vétérinaire contre la grippe aviaire, la fièvre aphteuse ou la fièvre catarrhale.
- 3) Les modifications concernant le remplacement d'une souche, pour un vaccin vétérinaire contre la grippe équine.