

RÈGLEMENT (UE) N° 712/2012 DE LA COMMISSION

du 3 août 2012

modifiant le règlement (CE) n° 1234/2008 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 EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union 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 27 *ter*,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 23 *ter*, 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) La directive 2009/53/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 modifiant la directive 2001/82/CE et la directive 2001/83/CE, en ce qui concerne les modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments ⁽⁴⁾, prévoit que la Commission prend des dispositions appropriées pour l'examen des modifications apportées aux termes des autorisations de mise sur le marché accordées conformément aux directives 2001/82/CE et 2001/83/CE qui ne sont pas encore régies par le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission ⁽⁵⁾. Il convient donc d'étendre le champ d'application du règlement (CE) n° 1234/2008. Toute modification d'une autorisation de mise sur le marché accordée dans l'Union européenne conformément à l'acquis devrait être soumise aux procédures prévues au règlement (CE) n° 1234/2008.

(2) Il convient de préciser et de mettre à jour la définition d'une «modification» pour tenir compte, notamment, des dispositions du règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à

usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante ⁽⁶⁾, ainsi que des dispositions de la directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽⁷⁾.

(3) Il convient, dans un souci de cohérence et de réduction de la charge administrative, que les modifications d'autorisations de mise sur le marché purement nationales soient traitées selon les principes qui s'appliquent aux modifications des autorisations de mise sur le marché accordées en vertu de la procédure de reconnaissance mutuelle et de la procédure décentralisée. Il y a toutefois lieu d'adapter les possibilités de regroupement des modifications aux caractéristiques spécifiques des autorisations de mise sur le marché purement nationales.

(4) Il devrait être possible de traiter les modifications des autorisations de mise sur le marché purement nationales conformément à la procédure de répartition des tâches sous certaines conditions. Lorsque le recours à la procédure de répartition des tâches conduit à l'harmonisation d'une section du résumé des caractéristiques du produit, il ne doit pas être possible pour le titulaire de porter ensuite atteinte à cette harmonisation en ne soumettant des demandes de modifications de la section ainsi harmonisée que dans certains des États membres concernés.

(5) Le regroupement de plusieurs modifications dans une seule soumission est possible. Il y a lieu de préciser qu'en cas de regroupement de plusieurs modifications, la procédure de traitement et les règles de mise en œuvre de ces modifications doivent être celles qui s'appliquent à la modification du degré le plus élevé. Pour faciliter l'autorisation de regroupements complexes par les autorités compétentes, il y a lieu de permettre la prolongation du délai d'évaluation.

(6) La procédure de répartition des tâches est destinée à éviter la répétition inutile du travail. En conséquence, il doit être possible pour les autorités compétentes de traiter dans la même procédure des modifications d'autorisations de mise sur le marché purement nationales, des modifications d'autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure d'autorisation décentralisée et des modifications d'autorisations de mise sur le marché selon la procédure centralisée.

⁽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 168 du 30.6.2009, p. 33.

⁽⁵⁾ JO L 334 du 12.12.2008, p. 7.

⁽⁶⁾ JO L 348 du 31.12.2010, p. 1.

⁽⁷⁾ JO L 348 du 31.12.2010, p. 74.

- (7) La procédure de modification des vaccins antigrippaux humains devrait être simplifiée. Les autorités compétentes devraient encore pouvoir commencer l'évaluation en l'absence de données cliniques et de données concernant la stabilité du médicament et prendre une décision lorsque aucune information complémentaire n'est jugée nécessaire. Toutefois, si des données cliniques et des données de stabilité sont demandées, il convient que les autorités compétentes ne soient pas tenues de prendre une décision jusqu'à ce que l'évaluation de ces données ait été achevée.
- (8) En ce qui concerne les médicaments autorisés en vertu du règlement (CE) n° 726/2004, le refus d'une modification par l'Agence européenne des médicaments (ci-après l'«Agence») devrait mettre fin à la procédure. En outre, une décision de la Commission ne devrait pas être requise pour les modifications qui ne concernent pas les termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché.
- (9) L'Agence européenne des médicaments dispose de l'expertise nécessaire pour évaluer la nécessité de mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité concernant les médicaments autorisés en vertu de la procédure centralisée. Il convient donc que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments accordées en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 informent l'Agence s'ils estiment que des mesures de sécurité urgentes sont nécessaires.
- (10) Une multiplication des procédures de modification conduisant à de fréquents changements des termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure centralisée a été constatée. Il convient que les changements qui sont cruciaux pour la santé publique soient introduits dans la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché dans les plus brefs délais. Toutefois, il importe que les autres changements soient introduits dans la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché conformément à un calendrier qui garantisse des mises à jour périodiques, à intervalles raisonnables, de cette décision, et que les modifications ayant l'incidence la plus grande sur la santé publique soient facilement reconnaissables.
- (11) Il y a lieu d'adapter les principes gouvernant la mise en œuvre des modifications tout en confirmant la possibilité offerte au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de mettre en œuvre certaines modifications avant que l'autorisation concernée n'ait été changée.
- (12) 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 ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

Modifications au règlement (CE) n° 1234/2008

Le règlement (CE) n° 1234/2008 est modifié comme suit.

1) L'article 1^{er} est modifié comme suit:

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

«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 (*).

(*) JO L 15 du 17.1.1987, p. 38.»

b) le paragraphe 3 *bis* suivant est inséré:

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

2) L'article 2 est modifié comme suit:

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

«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;

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) le point 8 est remplacé par le texte suivant:

«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;»

c) le point 9 suivant est ajouté:

«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.»

3) L'article 3 est modifié comme suit:

a) le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:

«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) au paragraphe 3, le point b) est remplacé par le texte suivant:

«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.»

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

«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.»

5) L'article 5 est modifié comme suit:

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

«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;

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.»;

b) le paragraphe 1 *bis* suivant est inséré:

«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.»;

6) l'article 7 est remplacé par le texte suivant:

«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;

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.»

7) À l'article 9, le paragraphe 5 suivant est ajouté:

«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.»

8) L'article 10 est modifié comme suit:

- a) au paragraphe 2, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«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) le paragraphe 6 suivant est ajouté:

«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.»

9) L'article 12 est modifié comme suit:

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

«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) les paragraphes 3, 4 et 5 sont remplacés par le texte suivant:

«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.»;

- c) le paragraphe 6 est supprimé.

10) Le chapitre II bis suivant est inséré après l'article 13:

«CHAPITRE II bis

MODIFICATIONS DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ PUREMENT NATIONALES

Article 13 bis

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'autorité compétente une notification contenant les documents énumérés 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. Les mesures prévues à l'article 13 *sexies* sont prises dans les trente jours qui suivent la date de réception de la notification.

Article 13 ter

Procédure de notification applicable aux modifications mineures de type IB

1. Le titulaire soumet à l'autorité compétente une notification contenant les documents énumérés à l'annexe IV.

Si la notification remplit la condition visée au premier alinéa, l'autorité compétente 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 n'a pas transmis d'avis défavorable au titulaire, la notification est réputée acceptée par l'autorité compétente.

Les mesures prévues à l'article 13 *sexties* sont prises si la notification est acceptée par l'autorité compétente.

3. Si l'autorité compétente 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'autorité compétente 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.

4. Lorsqu'une notification modifiée a été soumise, l'autorité compétente l'évalue dans les trente jours qui suivent sa réception, et les mesures prévues à l'article 13 *sexties* sont prises.

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 13 *quater* 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.

Article 13 quater

Procédure "d'autorisation préalable" applicable aux modifications majeures de type II

1. Le titulaire soumet à l'autorité compétente une demande contenant les documents énumérés à l'annexe IV.

Si la demande remplit la condition visée au premier alinéa, l'autorité compétente accuse réception d'une demande conforme.

2. L'autorité compétente doit avoir conclu l'évaluation dans les soixante jours qui suivent la date de l'accusé de réception d'une demande conforme.

L'autorité compétente peut réduire la période visée au premier alinéa, selon l'urgence, ou l'étendre jusqu'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 13 *quinquies*, paragraphe 2, point c).

La période visée au premier alinéa est fixée à quatre-vingt-dix jours pour les modifications énumérées à l'annexe V, partie 2.

3. L'autorité compétente peut, durant les périodes visées au paragraphe 2, demander au titulaire de lui fournir des informations complémentaires dans le délai qu'elle fixe. Dans ce cas, la procédure est suspendue jusqu'à ce que les informations supplémentaires aient été fournies, et l'autorité compétente peut prolonger la période prévue au paragraphe 2.

4. Les mesures prévues à l'article 13 *sexties* sont prises dans les trente jours qui suivent la date à laquelle l'évaluation est terminée.

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 13 quinquies

Groupes de modifications d'autorisations de mise sur le marché purement nationales

1. Lorsque plusieurs modifications sont notifiées ou demandées, une notification ou demande distincte est soumise à l'autorité compétente pour chaque modification souhaitée, conformément à l'article 13 *bis*, 13 *ter*, 13 *quater* ou à 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 13 *bis*;
- b) lorsque plusieurs modifications des termes d'une même autorisation de mise sur le marché sont soumises simultanément à la même autorité compétente, 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 la ou les mêmes modifications des termes d'une ou de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire sont soumises simultanément à la même autorité compétente et qu'elles ne sont régies ni par le point a) ni par le point b), ces modifications peuvent faire l'objet d'une soumission unique, à condition que l'autorité compétente y consente.

Les soumissions visées aux points b) et c) sont effectuées au moyen:

- i) d'une notification unique, conformément à l'article 13 *ter*, 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 13 *quater*, 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.

Article 13 sexties

Mesures destinées à clore les procédures des articles 13 *bis* à 13 *quater*

Lorsqu'il est fait référence au présent article, l'autorité compétente prend les mesures suivantes:

- a) elle indique au titulaire si la modification est acceptée ou rejetée;
- b) si la modification est rejetée, elle informe le titulaire des motifs du rejet;
- c) s'il y a lieu, elle modifie, dans le délai prévu à l'article 23, paragraphe 1, la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché conformément à la modification acceptée.

Article 13 septies

Vaccins antigrippaux humains

1. Par dérogation à l'article 13 *quater*, la procédure prévue aux paragraphes 2 à 4 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.

2. Le titulaire soumet à l'autorité compétente une demande contenant les documents énumérés à l'annexe IV.

Si la demande remplit la condition visée au premier alinéa, l'autorité compétente accuse réception d'une demande conforme.

3. L'autorité compétente 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 adopte une décision dans les quarante-cinq jours à compter de la date de réception d'une demande conforme et elle prend les mesures prévues à l'article 13 *sexies*.

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.»

11) L'article 15 est modifié comme suit:

- a) au paragraphe 3, le troisième alinéa est remplacé par le texte suivant:

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

- b) le paragraphe 5 suivant est ajouté:

«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.»

12) L'article 16 est modifié comme suit:

- a) au paragraphe 2, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«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) le paragraphe 5 suivant est ajouté:

«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.»

13) L'article 17 est remplacé par le texte suivant:

«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.»

14) L'article 18 est modifié comme suit:

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

«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) les paragraphes 3, 4, 5 et 6 sont remplacés par le texte suivant:

«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.»

c) le paragraphe 7 est supprimé.

15) L'article 20 est modifié comme suit:

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

«1. Par dérogation à l'article 7, paragraphe 1, et aux articles 9, 10, 13 *ter*, 13 *quater*, 13 *quinqües*, 15 et 16, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché peut choisir de suivre la procédure de répartition des tâches prévue aux paragraphes 3 à 9 du présent article dans les cas suivants:

- a) pour les autorisations de mise sur le marché visées aux chapitres II et III, lorsqu'une modification mineure de type IB, une modification majeure de type II ou un groupe de modifications visé à l'article 7, paragraphe 2, point b) ou point c), et ne contenant aucune extension, se rapporte à plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire;
- b) pour les autorisations de mise sur le marché purement nationales visées au chapitre II *bis*, lorsqu'une modification mineure de type IB, une modification majeure de type II ou un groupe de modifications visé à l'article 13 *quinqües*, paragraphe 2, point b) ou point c), et ne contenant aucune extension, se rapporte à plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire;
- c) pour les autorisations de mise sur le marché purement nationales visées au chapitre II *bis*, lorsqu'une modification mineure de type IB, une modification majeure de type II ou un groupe de modifications visé à l'article 13 *quinqües*, paragraphe 2, point b) ou point c), et ne contenant aucune extension, se rapporte à une autorisation de mise sur le marché détenue par le même titulaire dans plus d'un État membre.

Les modifications visées au point a), b) ou c), peuvent être soumises à la même procédure de répartition des tâches.

L'autorité de référence ou, dans le cas d'autorisations de mise sur le marché purement nationales, l'autorité compétente peut refuser de traiter une soumission suivant la procédure de répartition des tâches lorsque la ou les mêmes modifications apportées à plusieurs autorisations de mise sur le marché requièrent la soumission de données individuelles pour chaque médicament concerné ou une évaluation spécifique par produit.»;

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

«2. Aux fins du présent article, on entend par "autorité de référence" l'une des autorités suivantes:

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

c) au paragraphe 3, les premier et deuxième alinéas sont remplacés par le texte suivant:

«3. Le titulaire soumet à l'ensemble des autorités compétentes une demande contenant les documents énumérés à l'annexe IV, en indiquant l'autorité de référence souhaitée.

Le groupe de coordination choisit une autorité de référence. Si la demande remplit les conditions visées au premier alinéa, cette autorité de référence accuse réception d'une demande conforme.»;

d) les paragraphes 4 et 5 sont remplacés par le texte suivant:

«4. L'autorité de référence émet un avis sur la demande conforme visée au paragraphe 3 en respectant le délai applicable suivant:

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

5. L'autorité de référence peut réduire le délai visé au paragraphe 4, point a), 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), ou à l'article 13 *quinqües*, paragraphe 2, point c).»;

e) les paragraphes 7 et 8 sont remplacés par le texte suivant:

«7. Lorsque l'Agence est l'autorité de référence, 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 visé au paragraphe 4.

L'avis de l'Agence sur la demande est transmis au demandeur et aux États membres avec le rapport d'évaluation. 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 également son avis à la Commission, accompagné des motifs qui le fondent ainsi que des versions révisées des documents visés à l'article 9, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004.

Lorsque l'Agence émet un avis favorable, les dispositions suivantes s'appliquent:

a) si l'avis recommande la modification des termes d'une décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, la Commission, tenant compte de l'avis définitif, modifie la décision en conséquence dans les délais prévus à l'article 23, paragraphe 1 *bis*, à condition que les versions révisées des documents visés à l'article 9, paragraphe 4, ou à l'article 34, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004 aient été reçues. 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) les États membres concernés approuvent l'avis définitif de l'Agence dans les soixante jours suivant la date de sa réception, en informent l'Agence et, si nécessaire, modifient les autorisations de mise sur le marché concernées en conséquence, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis aux États membres concernés.

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

a) elle transmet son avis au titulaire et à l'ensemble des autorités compétentes;

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 et en informent l'autorité de référence;

c) les autorisations de mise sur le marché concernées sont modifiées en conséquence dans les trente jours qui suivent l'approbation de l'avis, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis aux États membres concernés.;

f) le paragraphe 10 suivant est ajouté:

«10. Lorsque le recours à la procédure de répartition des tâches a conduit à l'harmonisation d'une section du résumé des caractéristiques du produit d'une autorisation de mise sur le marché purement nationale, toute soumission de modification ultérieure concernant la section harmonisée est transmise simultanément à tous les États membres concernés.»

16) À l'article 21, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«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 (*), 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.

(*) JO L 268 du 3.10.1998, p. 1.»

17) À l'article 22, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«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.»

18) L'article 23 est modifié comme suit:

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

«1. Les modifications de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché qui résultent des procédures prévues aux chapitres II et II *bis* sont effectuées:

a) pour les modifications majeures de type II, dans les deux mois qui suivent la date de réception des informations visées à l'article 11, paragraphe 1, point c), et à l'article 13 *sexties*, point a), à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été fournis aux États membres concernés;

b) pour les autres modifications, dans les six mois qui suivent la date de réception des informations visées à l'article 11, paragraphe 1, point c), et à l'article 13 *sexties*, point a), à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été fournis aux États membres concernés.»

b) le paragraphe 1 *bis* suivant est inséré:

«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.»;

c) le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:

«2. Lorsque la décision accordant une autorisation de mise sur le marché est modifiée au terme de l'une des procédures prévues aux chapitres II, II *bis*, III et IV, l'autorité compétente ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission notifie sans délai la décision modifiée au titulaire.»

19) L'article 23 *bis* suivant est inséré:

«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.»

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

«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.

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).

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.»

21) Le titre de l'annexe III est remplacé par le texte suivant:

«Conditions à remplir par les groupes de modifications visés à l'article 7, paragraphe 2, point b), et à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, point b).»

22) L'article 24 *bis* suivant est inséré:

«Article 24 *bis*

Application des dispositions nationales relatives aux modifications des autorisations de mise sur le marché purement nationales

Les États membres qui, conformément à l'article 23 *ter*, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, peuvent continuer à appliquer leurs dispositions nationales en matière de modifications de certaines autorisations de mise sur le marché purement nationales sont énumérés à l'annexe VI du présent règlement.»

23) Il est ajouté une annexe VI dont le texte figure à l'annexe du présent règlement.

Article 2

Dispositions transitoires

À partir du 2 novembre 2012, les modifications suivantes s'appliquent:

- a) à l'article 23, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1234/2008, les termes «aux chapitres II et III» sont remplacés par les termes «au chapitre II»;
- b) à l'article 23, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1234/2008, le point a) est supprimé.

Article 3

Entrée en vigueur et application

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

2. Il s'applique à partir du 2 novembre 2012.

Néanmoins, l'article 1^{er}, points 10), 15), 18) a), 18) c), 21), 22) et 23), s'applique à partir du 4 août 2013.

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

Fait à Bruxelles, le 3 août 2012.

Par la Commission
Le président
José Manuel BARROSO

ANNEXE

«ANNEXE VI

Liste des États membres visés à l'article 24 bis

République de Bulgarie
République fédérale d'Allemagne.»
