

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,

le cadre législatif tout en garantissant le même niveau de protection de la santé publique et animale.

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

(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.

(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.

⁽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.

- (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.
- (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) autorisations accordées en vertu de la directive 87/22/CEE du Conseil ⁽¹⁾, des articles 32 et 33 de la directive 2001/82/CE, des articles 28 et 29 de la directive 2001/83/CE et du règlement (CE) n° 726/2004;
- b) autorisations accordées à la suite d'une saisine, conformément aux articles 36, 37 et 38 de la directive 2001/82/CE ou aux articles 32, 33 et 34 de la directive 2001/83/CE, ayant abouti à une harmonisation complète.
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.
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:

- 1) «modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché» ou «modification», toute modification apportée aux renseignements ou aux documents visés:
- a) à l'article 12, paragraphe 3, et aux articles 13, 13 bis, 13 ter, 13 quater, 13 quinquies et 14 de la directive 2001/82/CE ainsi qu'à son annexe I, et à l'article 31, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 dans le cas des médicaments vétérinaires;
- b) à l'article 8, paragraphe 3, et aux articles 9, 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater et 11 de la directive 2001/83/CE, ainsi qu'à son annexe I, à l'article 6, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004, à l'article 7, paragraphe 1, point a), et à l'article 34, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾ et à l'article 7 et à l'article 14, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil ⁽³⁾ dans le cas des médicaments à usage humain;

A ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

CHAPITRE I

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article premier

Objet et champ d'application

1. Le présent règlement fixe les dispositions relatives à l'examen des modifications apportées aux termes des autorisations suivantes de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires:

⁽¹⁾ JO L 15 du 17.1.1987, p. 38.

⁽²⁾ JO L 378 du 27.12.2006, p. 1.

⁽³⁾ JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.

- 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;
- 8) «mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité», toute modification provisoire des informations relatives au produit rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament et concernant en particulier un ou plusieurs des points suivants figurant dans le résumé des caractéristiques du produit: indications thérapeutiques, posologie, contre-indications, avertissements, espèces cibles et périodes de retrait.

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.
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, en tenant compte des lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1, point a), et, le cas échéant, des recommandations émises en application de

l'article 5, est considérée par défaut comme une modification mineure de type IB.

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;
- 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 dénommé 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, arrive à la conclusion, à la suite de l'évaluation de la conformité d'une notification soumise en application de l'article 9, paragraphe 1, ou de l'article 15, paragraphe 1, et en tenant compte des recommandations émises conformément à 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, de l'Agence et des parties intéressées, la Commission établit:

- a) des lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications;
- b) des lignes directrices concernant le déroulement des procédures visées aux chapitres II, III et IV du présent règlement ainsi que la documentation à soumettre en application de ces procédures.

2. Les lignes directrices visées au paragraphe 1, point a), sont arrêtées à la date indiquée au deuxième alinéa de l'article 28 et régulièrement mises à jour en tenant compte des recommandations émises conformément à l'article 5 ainsi que du progrès scientifique et technique.

Article 5

Recommandation sur les modifications imprévues

1. Avant la soumission ou l'examen d'une modification dont la classification n'est pas prévue par le présent règlement, le titulaire ou l'autorité compétente d'un État membre peut demander 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 (ci-après dénommé le «groupe de coordination») ou, dans le cas d'une modification des termes d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, à l'Agence, d'émettre une recommandation sur la classification de la modification.

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

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.

Article 7

Groupe de modifications

1. Lorsque plusieurs modifications font l'objet d'une notification ou d'une demande, il convient de soumettre une notification ou une demande distincte pour chaque modification sollicitée, conformément aux dispositions des chapitres II, III et IV.

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

a) lorsque les mêmes modifications mineures de type IA apportées aux termes d'une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire sont notifiées au

même moment et à la même autorité compétente, ces modifications peuvent faire l'objet d'une notification unique conformément aux dispositions des articles 8 et 14;

b) lorsque plusieurs modifications des termes d'une même autorisation de mise sur le marché sont soumises en même temps, une soumission unique peut couvrir l'ensemble de ces modifications, pour autant que les modifications concernées relèvent des cas visés à l'annexe III ou, à défaut, que l'autorité compétente de 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, accepte de soumettre ces modifications à la même procédure.

La soumission visée au premier alinéa, point b), est effectuée par les moyens suivants:

— une notification unique, conformément aux dispositions des articles 9 et 15, dont l'une au moins des modifications est une modification mineure de type IB et dont l'ensemble des modifications sont des modifications mineures,

— une demande unique, conformément aux dispositions des articles 10 et 16, dont l'une au moins des modifications est une modification majeure de type II et dont aucune des modifications n'est une extension,

— une demande unique, conformément aux dispositions de l'article 19, dont l'une au moins des modifications est une extension.

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.

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.

*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.

L'autorité compétente de l'État membre de référence peut réduire la durée de 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.

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.

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

1. Par dérogation à l'article 10, la procédure exposée 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.

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.

3. Dans les trente jours qui suivent la date de l'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.

4. Dans les délais prévus au paragraphe 3, l'autorité compétente de l'État membre de référence peut demander au titulaire de fournir des informations supplémentaires. Elle en informe les autres autorités compétentes.

5. Dans les douze jours qui suivent la date de réception de la décision et du rapport d'évaluation visé au paragraphe 3, les autorités compétentes reconnaissent la décision et en informent l'autorité compétente de l'État membre de référence.

6. Lorsque l'autorité compétente de l'État membre de référence en fait la demande, le titulaire transmet les données cliniques et les données concernant la stabilité du médicament à l'ensemble des autorités compétentes dans les douze jours qui suivent la date d'expiration de la période visée au paragraphe 5.

L'autorité compétente de l'État membre de référence évalue les données visées au premier alinéa et élabore un projet de décision finale dans les sept jours suivant la réception des données. Les autres autorités compétentes reconnaissent cette décision finale dans les sept jours qui suivent sa date de réception et adoptent une décision conforme à la décision finale.

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.

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 notifica-

tion 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 et les mesures prévues à l'article 17 s'appliquent.

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.

*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.

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

L'Agence peut réduire la durée de 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.

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.

*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 indique au titulaire et à la Commission si son avis sur la modification ou la notification est favorable ou défavorable;
 - b) si son avis concernant la modification est défavorable, elle indique au titulaire et à la Commission les motifs de cet avis;
 - c) elle indique au titulaire et à la Commission si la modification nécessite un amendement de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché.
2. Lorsqu'il est fait référence au présent article, la Commission amende, le cas échéant, sur proposition de l'Agence et dans le délai prévu à l'article 23, paragraphe 1, la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché 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.

*Article 18***Vaccins antigrippaux humains**

1. Par dérogation à l'article 16, la procédure exposée aux paragraphes 2 à 7 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'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.
3. Dans les quarante-cinq jours qui suivent la date de l'accusé de réception d'une demande conforme, l'Agence émet un avis sur la demande.
4. Durant la période prévue au paragraphe 3, l'Agence peut demander au titulaire de fournir des informations supplémentaires.

5. L'Agence soumet immédiatement son avis à la Commission.

Le cas échéant, et sur la base de cet avis, la Commission adopte une décision concernant la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché et en informe le titulaire.

6. Sur demande, le titulaire transmet les données cliniques et les données concernant la stabilité du médicament à l'Agence dans les douze jours qui suivent la date d'expiration de la période visée au paragraphe 3.

L'Agence évalue les données visées au premier alinéa et rend son avis final dans les dix jours qui suivent la réception des données. L'Agence communique son avis définitif à la Commission et au titulaire dans les trois jours qui suivent la date d'émission de cet avis.

7. Le cas échéant, et sur la base de l'avis définitif de l'Agence, la Commission amende la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché et met à jour le registre communautaire des médicaments prévu à l'article 13, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004.

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.

*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).

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 informant 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

1. Par dérogation aux articles 12, 18 et 19, lorsqu'une pandémie de grippe humaine est dûment reconnue par l'Organisation mondiale de la santé ou par la Communauté dans le cadre de la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾, les autorités compétentes, ou la Commission dans le cas des autorisations centralisées de mise sur le marché, peuvent exceptionnellement et temporairement accepter une modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un vaccin contre la grippe humaine, si certaines données cliniques ou non cliniques ne sont pas disponibles.

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.

Article 22

Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité

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 des mesures de restriction urgentes de sa propre initiative, il en informe l'ensemble des autorités compétentes et, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission.

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

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 ⁽²⁾, 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.

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.

⁽¹⁾ JO L 268 du 3.10.1998, p. 1.

⁽²⁾ JO L 182 du 2.7.1992, p. 1.

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

1. Une modification mineure de type IA peut être mise en œuvre à tout moment avant la fin des procédures exposées aux articles 8 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 des renseignements visés au paragraphe 1, point a), des articles 11 et 17.

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

- a) après que l'autorité compétente de l'État membre de référence a informé le titulaire qu'elle a accepté la notification en application de l'article 9 ou que la notification est réputée acceptée en application de l'article 9, paragraphe 2;
- b) après que l'Agence a informé le titulaire que l'avis visé à l'article 15 est favorable ou que la notification est réputée favorable en application de l'article 15, paragraphe 2;
- c) après que l'autorité de référence visée à l'article 20 a informé le titulaire que son avis est favorable.

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

- a) trente jours à compter de la date à laquelle l'autorité compétente de l'État membre de référence a informé le titulaire qu'elle accepte la modification en application de 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;
- b) après que la Commission a modifié la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché conformément à la modification ayant été approuvée et communiquée au titulaire;
- c) trente jours à compter de la date à laquelle l'autorité de référence visée à l'article 20 a informé le titulaire que son avis définitif est favorable, à moins qu'une procédure d'arbitrage conforme à l'article 13 ou une procédure de saisine conforme à l'article 35 de la directive 2001/82/CE ou à l'article 31 de la directive 2001/83/CE n'ait été engagée.

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

5. Les restrictions et modifications urgentes pour des raisons de sécurité qui sont liées à des questions de sécurité sont mises en œuvre dans un délai convenu par le titulaire et l'autorité compétente et, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, par la Commission.

Par dérogation au premier alinéa, les restrictions urgentes pour des raisons de sécurité et les modifications liées aux 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 par le titulaire et l'autorité compétente de l'État membre de référence, en consultation avec les autres autorités compétentes.

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.

*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.

Fait à Bruxelles, le 24 novembre 2008.

Par la Commission
Günter VERHEUGEN
Vice-président

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;
 - 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.

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.
-