



2024/1701

17.6.2024

RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2024/1701 DE LA COMMISSION

du 11 mars 2024

**modifiant le règlement (CE) n° 1234/2008 en ce qui concerne l'examen des modifications des termes
d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain**

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

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽¹⁾, et notamment son article 23 *ter*, paragraphe 2 *bis*,

vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments ⁽²⁾, et notamment son article 16 *bis*, paragraphe 3,

considérant ce qui suit:

- (1) Le cadre juridique de l'Union concernant les modifications des termes des autorisations de mise sur le marché est établi par le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission ⁽³⁾. Il y a lieu de réexaminer ce règlement à la lumière de l'expérience acquise dans sa mise en œuvre afin d'établir un cadre juridique plus simple, plus clair et plus souple tout en garantissant le même niveau de protection de la santé publique.
- (2) Il convient donc d'adapter les procédures établies dans le règlement (CE) n° 1234/2008, sans s'écarter des principes généraux sur lesquels elles reposent.
- (3) Pour réaliser des gains d'efficacité, réduire la charge administrative pesant sur l'industrie pharmaceutique et mieux utiliser les ressources des autorités compétentes, il y a lieu de simplifier et de rationaliser le cadre juridique existant, en garantissant les mêmes normes de qualité, d'efficacité et de sécurité des médicaments.
- (4) Les lignes directrices applicables en matière de classification pourraient devoir être mises à jour plus fréquemment sur la base des nouvelles connaissances acquises, de manière à tenir compte en permanence des progrès scientifiques et techniques et à assurer la rationalisation des procédures de modification. À cette fin, l'Agence devrait fournir des recommandations annuelles sur les modifications dont la classification n'est pas prévue par le règlement et sur toutes les mises à jour, en vue de leur intégration dans les lignes directrices et de leur publication dans la version électronique sur le site internet de la Commission.
- (5) Le regroupement de plusieurs modifications dans une soumission unique est déjà possible dans certains cas. Toutefois, l'expérience pratique et les connaissances acquises dans le cadre de la répartition des tâches ont montré que le regroupement de modifications pouvait être élargi de manière à apporter une plus grande souplesse et à renforcer l'harmonisation. Par conséquent, il convient d'instaurer le regroupement de modifications des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché dans une soumission unique («super groupe de modifications») afin de permettre aux titulaires d'autorisations d'inclure leur autorisation de mise sur le marché purement nationale dans le supergroupe de modifications et d'harmoniser les autorisations de mise sur le marché purement nationales qu'ils détiennent dans plusieurs États membres.

⁽¹⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>.

⁽²⁾ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>.

⁽³⁾ 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 (JO L 334 du 12.12.2008, p. 7, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>).

- (6) La procédure de répartition des tâches permet déjà aujourd'hui de réaliser une soumission unique concernant des modifications des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par un même titulaire. Afin d'éviter la duplication des efforts dans l'évaluation des modifications, les autorités compétentes devraient avoir la possibilité de traiter toutes les modifications appropriées dans le cadre de la répartition des tâches.
- (7) Grâce aux progrès de la science et de la technologie et à l'expérience acquise durant des décennies dans la fabrication de médicaments biologiques, il est possible d'appliquer une approche fondée sur les risques en cas de changements ayant des incidences sur la qualité en ce qui concerne ces médicaments. Par conséquent, il convient d'adapter l'approche qui consistait à classer, pour les médicaments biologiques, certains changements ayant des incidences sur la qualité comme étant, par défaut, des modifications majeures. Cela s'appliquera à tous les médicaments biologiques, y compris les médicaments de thérapie innovante.
- (8) Sur la base de l'expérience acquise lors de la pandémie de COVID-19 et des adaptations des systèmes de modifications effectuées afin de faire en sorte que les vaccins conservent leur efficacité en modifiant leur composition, de manière à assurer une protection contre des souches nouvelles ou multiples dans le contexte de cette pandémie ou dans d'autres contextes, il convient d'introduire pour d'autres vaccins des possibilités analogues de modification de la composition pour faire face à une urgence de santé publique.
- (9) Conformément à l'approche adoptée pour les vaccins antigrippaux humains, les mises à jour des vaccins contre le coronavirus humain devraient être rationalisées en dehors d'une urgence de santé publique. Par conséquent, l'examen des modifications concernant les changements apportés à la substance active pour les besoins de la mise à jour annuelle d'un vaccin contre le coronavirus humain devrait suivre les mêmes règles que celles applicables aux vaccins antigrippaux dès lors que l'Agence le juge nécessaire du point de vue de la santé publique et tient compte des approches mondiales concernant les mises à jour des vaccins contre le coronavirus humain.
- (10) Il est nécessaire de tenir compte des résultats des efforts visant à aligner, au niveau international, la gestion du cycle de vie des médicaments, en particulier dans le cadre du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. Cela peut être soutenu par l'utilisation d'outils réglementaires supplémentaires, tels que des protocoles de gestion des modifications postérieurs à l'approbation.
- (11) Avec le règlement (UE) 2019/5 du Parlement européen et du Conseil⁽⁴⁾, certains éléments essentiels du système d'examen des demandes de modification prévu par le règlement (CE) n° 1234/2008 ont été transférés dans la directive 2001/83/CE et dans le règlement (CE) n° 726/2004. La directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004 confèrent à la Commission une délégation de pouvoirs pour compléter ces éléments essentiels en établissant d'autres éléments nécessaires et pour adapter le système d'examen des demandes de modification au progrès technique et scientifique. Afin d'éviter tout double emploi, il convient de supprimer ces éléments du règlement (CE) n° 1234/2008. Compte tenu des modifications introduites par le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil⁽⁵⁾, qui prévoit que le règlement (CE) n° 1234/2008 ne s'applique plus aux médicaments vétérinaires, toute référence à des médicaments vétérinaires devrait être supprimée du règlement (CE) n° 1234/2008.
- (12) Il y a lieu de prévoir une période transitoire afin de donner à l'ensemble des parties intéressées, et en particulier aux autorités compétentes des États membres et à l'industrie pharmaceutique, le temps de s'adapter au nouveau cadre juridique.
- (13) Il convient dès lors de modifier le règlement (CE) n° 1234/2008 en conséquence,

⁽⁴⁾ Règlement (UE) 2019/5 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 modifiant le règlement (CE) n° 726/2004 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, le règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique et la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 4 du 7.1.2019, p. 24, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/5/oj>).

⁽⁵⁾ Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (JO L 4 du 7.1.2019, p. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>).

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

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

- 1) Le titre est remplacé par le texte suivant:

«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».
- 2) 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 des autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain accordées conformément au règlement (CE) n° 726/2004 ou à la directive 2001/83/CE.»;
 - b) le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant:

«3. Le chapitre II ne s'applique qu'aux modifications des termes des autorisations de mise sur le marché approuvées conformément au chapitre 4 de la directive 2001/83/CE.».
- 3) L'article 2 est modifié comme suit:
 - a) la partie introductive est remplacée par le texte suivant:

«Aux fins du présent règlement, les définitions figurant à l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE s'appliquent.

En outre, on entend par:»;
 - b) le point 1) est supprimé;
 - c) le point 6 bis) suivant est inséré:

«6 bis) "autorité de référence":

 - a) l'Agence, lorsque l'une au moins des autorisations de mise sur le marché concernées est une autorisation centralisée;
 - b) l'autorité compétente de l'État membre choisie par le titulaire, si celle-ci accepte sa désignation, ou choisie par le groupe de coordination visé à l'article 27 de la directive 2001/83/CE si aucune des autorités compétentes des États membres n'accepte d'agir en tant qu'autorité de référence, dans les autres cas;».
- 4) À l'article 3, 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 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, du présent règlement 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.».
- 5) L'article 4 est modifié comme suit:
 - a) au paragraphe 2, les deuxième et troisième alinéas suivants sont ajoutés:

«L'Agence, en coopération avec les autorités compétentes des États membres, présente chaque année à la Commission un rapport relatif aux recommandations sur les modifications imprévues visées à l'article 5 qui entraînent une nouvelle classification des modifications et communique des informations sur les mises à jour nécessaires à inclure dans les lignes directrices visées au paragraphe 1.

La Commission examine le rapport dans les meilleurs délais et intègre dans les lignes directrices la nouvelle classification des modifications et les mises à jour nécessaires.»;

b) le paragraphe 3 suivant est ajouté:

«3. La Commission peut publier la version électronique des lignes directrices sur son site internet. Cette version électronique peut inclure la nouvelle classification des modifications et les mises à jour nécessaires des lignes directrices avant la mise à jour régulière conformément au paragraphe 2.».

6) 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.

Lorsqu'une recommandation est demandée à l'Agence conformément au premier alinéa, point a), celle-ci consulte le groupe de coordination si l'effet attendu de la recommandation est une nouvelle classification de la modification.

Lorsqu'une recommandation est demandée à l'autorité compétente de l'État membre concerné ou de l'État membre de référence conformément au premier alinéa, points b) et c), l'autorité concernée consulte le groupe de coordination et l'Agence si l'effet attendu de la recommandation est une nouvelle classification de la modification.

La recommandation est conforme aux lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1. Elle est émise dans les soixante jours qui suivent la date de réception de la demande et elle est transmise au titulaire, à l'Agence et au groupe de coordination.»;

b) au paragraphe 1 bis, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«La recommandation visée au premier alinéa est conforme aux lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1. Elle est émise dans les soixante 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.»;

c) le paragraphe 3 suivant est ajouté:

«3. La recommandation visée au paragraphe 1 qui entraîne une nouvelle classification de la modification est régulièrement intégrée dans les lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1, conformément à l'article 4, paragraphe 2, troisième alinéa.».

7) L'article 6 bis suivant est inséré:

«Article 6 bis

Outils de réglementation supplémentaires

Pour certaines modifications des informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives à un médicament, un titulaire peut s'appuyer sur une série de paramètres de processus, d'attributs de qualité, de protocoles ou de documents sommaires, avec l'accord de l'autorité compétente et sous réserve des conditions visées aux annexes et aux lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1, en ce qui concerne l'outil de réglementation spécifique.».

8) À l'article 7, paragraphe 2, le point a) est remplacé par le texte suivant:

«a) lorsque des modifications mineures de type IA apportées aux termes de la même autorisation de mise sur le marché sont notifiées simultanément, ces modifications peuvent faire l'objet d'une notification unique soumise conformément à l'article 8 ou à l'article 14;».

- 9) L'article 7 bis suivant est inséré:

«Article 7 bis

Supergroupes de modifications

1. Par dérogation aux articles 7 et 13 *quinquies*, le titulaire peut soumettre une notification unique des modifications des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché visées aux chapitres II, II bis et III détenues par le même titulaire lorsque la ou les mêmes modifications mineures de type IA visées à l'article 8, à l'article 13 bis ou à l'article 14 sont notifiées simultanément et correspondent à l'un des cas, énumérés dans les lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1, où des supergroupes de modifications (ci-après les "supergroupes") sont prévus.

2. Une notification unique telle que prévue au paragraphe 1 est adressée simultanément à l'autorité de référence et à l'ensemble des autorités concernées.».

- 10) Le titre du chapitre II est remplacé par le titre suivant:

«CHAPITRE II

MODIFICATIONS DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ ACCORDÉES CONFORMÉMENT AU CHAPITRE 4 DE LA DIRECTIVE 2001/83/CE».

- 11) À l'article 8, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«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 en tant que mise à jour annuelle pour toutes les modifications mineures de type IA, ou est soumise dans le cadre d'un groupe de modifications conformément à l'article 7, paragraphe 2, premier alinéa, points b) et c), ou dans le cadre d'un supergroupe de modifications conformément à l'article 7 bis.

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.

Par dérogation au premier alinéa, dans des cas justifiés, l'autorité compétente de l'État membre de référence peut accepter la soumission immédiate de la notification après la mise en œuvre de la modification.».

- 12) À l'article 10, le paragraphe 2 est modifié comme suit:

- a) 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 ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, premier alinéa, point c).»;

- b) le troisième alinéa est supprimé.

- 13) À l'article 13, les paragraphes 1 et 2 sont remplacés par le texte suivant:

«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, une autorité compétente demande que le désaccord soit soumis immédiatement 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 titulaire.

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

- 14) À l'article 13 bis, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«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 en tant que mise à jour annuelle pour toutes les modifications mineures de type IA, ou est soumise dans le cadre d'un groupe conformément à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, premier alinéa, points b) et c), ou dans le cadre d'un supergroupe de modifications conformément à l'article 7 bis.

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.

Par dérogation au premier alinéa, dans des cas justifiés, l'autorité compétente de l'État membre peut accepter la soumission immédiate de la notification après la mise en œuvre de la modification.».

15) À l'article 13 *quater*, le paragraphe 2 est modifié comme suit:

a) le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«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 ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, premier alinéa, point c).»;

b) le troisième alinéa est supprimé.

16) À l'article 14, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«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 en tant que mise à jour annuelle pour toutes les modifications mineures de type IA, ou est soumise dans le cadre d'un groupe conformément à l'article 7, paragraphe 2, premier alinéa, points b) et c), ou dans le cadre d'un supergroupe de modifications conformément à l'article 7 *bis*.

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.

Par dérogation au premier alinéa, dans des cas justifiés, l'Agence peut accepter la soumission immédiate de la notification de la modification.».

17) L'article 16 est modifié comme suit:

a) le paragraphe 2 est modifié comme suit:

a) 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 ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, premier alinéa, point c).»;

b) le troisième alinéa est supprimé;

b) au paragraphe 4, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

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

18) L'article 17 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, le point c) est remplacé par le texte suivant:

«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 mentionnés à l'article 9, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004.»;

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

«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 des médicaments de l'Union visé à l'article 13, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004 est mis à jour en conséquence.».

19) L'article 18 est modifié comme suit:

a) le titre est remplacé par le texte suivant:

«**Vaccins antigrippaux humains et vaccins contre le coronavirus humain**»;

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

«1. Par dérogation à l'article 16, la procédure prévue aux paragraphes 2 à 6 du présent article 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 ou d'un vaccin contre le coronavirus humain.

Pour les mises à jour annuelles des vaccins contre le coronavirus humain, cette procédure ne s'applique qu'après une annonce publique de l'Agence. L'annonce est publiée sur le portail web de l'Agence et précise le délai d'introduction de la demande.»;

c) le paragraphe 4 est remplacé par le texte suivant:

«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 titulaire. 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 mentionnés à l'article 9, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004.»;

d) le paragraphe 6 est remplacé par le texte suivant:

«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 des médicaments de l'Union visé à l'article 13, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004 est mis à jour en conséquence.».

20) L'article 20 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, la phrase introductive est remplacée par le texte suivant:

«Par dérogation à l'article 7, paragraphe 1, et aux articles 9, 10, 13 *ter*, 13 *quater*, 13 *quinquies*, 15 et 16, le titulaire suit la procédure de répartition des tâches prévue aux paragraphes 3 à 9 du présent article dans les cas suivants:»;

b) le paragraphe 2 est supprimé;

c) 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 dans un délai qui correspond au délai d'évaluation applicable au type de modification le plus élevé inclus dans la demande, calculé 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.

5. L'autorité de référence peut réduire le délai visé au paragraphe 4, selon l'urgence, ou l'étendre à quatre-vingt-dix jours pour les modifications visées à l'annexe V ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, premier alinéa, point c), ou à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, premier alinéa, point c).»;

d) au paragraphe 6, le point c) est remplacé par le texte suivant:

«c) l'autorité de référence peut étendre à quatre-vingt-dix jours le délai visé au paragraphe 4.»;

e) le paragraphe 7 est remplacé par le texte suivant:

«7. Lorsque l'Agence est l'autorité de référence, l'article 9, paragraphes 1 et 2, du règlement (CE) n° 726/2004 s'applique à l'avis visé au paragraphe 4.

L'avis de l'Agence sur la demande est transmis au titulaire 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 d'une 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 mentionnés 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 mentionnés à l'article 9, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004 aient été reçues. Le registre des médicaments de l'Union visé à l'article 13, 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.»;
- f) le paragraphe 11 suivant est ajouté:

«11. Dans des cas justifiés, conformément aux lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1, avec l'accord des autorités compétentes des États membres et de l'Agence, le titulaire peut choisir de suivre la procédure de répartition des tâches prévue aux paragraphes 3 à 9 pour les autorisations de mise sur le marché visées aux chapitres II, II *bis* et III, lorsqu'une modification mineure de type IB, une modification majeure de type II ou un groupe de modifications dont l'une au moins est une modification mineure de type IB ou une modification majeure de type II, ne contenant aucune extension, se rapporte à plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par plusieurs titulaires dans plus d'un État membre.».

- 21) L'article 21 est remplacé par le texte suivant:

«Article 21

Urgence de santé publique

1. Par dérogation aux chapitres I, II, II *bis* et III, lorsqu'une urgence de santé publique à l'échelle de l'Union est reconnue par la Commission en vertu du règlement (UE) 2022/2371 du Parlement européen et du Conseil (*), les autorités compétentes peuvent ou, dans le cas d'autorisations centralisées de mise sur le marché, la Commission peut, lorsque certaines données pharmaceutiques, cliniques ou non cliniques ne sont pas disponibles, accepter, à titre exceptionnel et temporaire, une modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un vaccin à usage humain contre le pathogène qui cause l'urgence de santé publique.

2. L'autorité compétente peut demander au titulaire de lui fournir, dans un délai fixé par elle, des informations complémentaires afin d'achever son évaluation.

3. Les modifications ne peuvent être acceptées en vertu du paragraphe 1 que si le rapport bénéfice/risque du médicament est favorable.

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

5. Dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, les données manquantes et le délai de présentation ou de mise en conformité sont précisés dans les conditions de l'autorisation de mise sur le marché. Lorsque l'autorisation de mise sur le marché a été accordée conformément à l'article 14 *bis* du règlement (CE) n° 726/2004, cela peut se faire dans le cadre des obligations spécifiques visées au paragraphe 4 de cet article.

(*) Règlement (UE) 2022/2371 du Parlement européen et du Conseil du 23 novembre 2022 concernant les menaces transfrontières graves pour la santé et abrogeant la décision n° 1082/2013/UE (JO L 314 du 6.12.2022, p. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>).».

- 22) L'article 22 est modifié comme suit:

- a) au paragraphe 1, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Lorsque, dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique dans le cas des médicaments, 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.»;

- b) le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:
- «2. Dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique dans le cas des médicaments, les autorités compétentes peuvent ou, dans le cas d'autorisations centralisées de mise sur le marché, la Commission peut imposer au titulaire des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité.».
- 23) À l'article 23, paragraphe 1 bis, le point a) est modifié comme suit:
- a) les points iv), v) et vii) sont supprimés;
- b) le point viii) est remplacé par le texte suivant:
- «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;»;
- c) le point x) suivant est ajouté:
- «x) les modifications concernant le remplacement ou l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une séquence codante ou d'une combinaison de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de séquences codantes pour un vaccin à usage humain susceptible de répondre à une urgence de santé publique;».
- 24) À l'article 23 bis, le titre suivant est inséré:
- «Conformité avec le plan d'investigation pédiatrique».**
- 25) À l'article 24, paragraphe 5, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:
- «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 2001/83/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.».
- 26) L'article 26 est supprimé.
- 27) Les annexes I, II et III sont modifiées conformément à l'annexe I du présent règlement.
- 28) L'annexe V est remplacée par le texte figurant à l'annexe II du présent règlement.

Article 2

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.
Elle est applicable à partir du 1^{er} janvier 2025.

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

Fait à Bruxelles, le 11 mars 2024.

Par la Commission
La présidente
Ursula VON DER LEYEN

ANNEXE I

Les annexes I, II et III du règlement (CE) n° 1234/2008 sont modifiées comme suit:

1) L'annexe I est modifiée comme suit:

a) au point 1, le point c) est remplacé par le texte suivant:

«c) remplacement d'une substance biologique active par une substance ayant une structure moléculaire légèrement différente, si les caractéristiques d'efficacité ou 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, avec l'accord des autorités compétentes, de l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une séquence codante ou d'une combinaison de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de séquences codantes pour un vaccin contre le coronavirus humain,
- du remplacement ou, avec l'accord des autorités compétentes, de l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une séquence codante ou d'une combinaison de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de séquences codantes, pour un vaccin à usage humain autre que contre la grippe humaine ou le coronavirus humain, susceptible de répondre à une urgence de santé publique dans l'Union;»;

b) au point 2, le point e) est remplacé par le texte suivant:

«e) changement ou ajout d'une voie d'administration (*).

(*) S'agissant de l'administration par voie parentérale, il est nécessaire de distinguer les voies intra-artérielle, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et autre.»;

c) le point 3 est supprimé.

2) L'annexe II est modifiée comme suit:

a) le point 1 est modifié comme suit:

i) le point f) est remplacé par le texte suivant:

«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;»;

ii) le point g) suivant est ajouté:

«g) les modifications liées à des changements apportés à un dispositif médical faisant partie intégrante du médicament ou utilisé exclusivement en association avec celui-ci et qui n'ont aucune incidence sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament.»;

b) le point 2 est modifié comme suit:

i) le point e) est supprimé;

ii) le point f) est remplacé par le texte suivant:

«f) les modifications liées à l'introduction d'un nouvel intervalle de tolérance au sein du dossier d'autorisation de mise sur le marché, si ce dernier a été élaboré conformément aux lignes directrices scientifiques en vigueur aux niveaux européen et international;»;

iii) le point f bis) suivant est inséré après le point f):

«f bis) les modifications liées à l'introduction d'un protocole de gestion des modifications après approbation, si ce dernier a été élaboré conformément aux lignes directrices scientifiques en vigueur aux niveaux européen et international;»;

- iv) les points g), h) i) et k) sont supprimés;
 - v) le point l) est remplacé par le texte suivant:
 - «l) les modifications liées au remplacement ou, avec l'accord des autorités compétentes, à l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène, d'une séquence codante ou d'une combinaison de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de séquences codantes pour un vaccin contre le coronavirus humain;»;
 - vi) les points m) et n) suivants sont ajoutés:
 - «m) les modifications liées au remplacement ou, avec l'accord des autorités compétentes, à l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène, d'une séquence codante ou d'une combinaison de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de séquences codantes pour un vaccin à usage humain susceptible de répondre à une urgence de santé publique;
 - «n) les modifications liées à des changements apportés à un dispositif médical faisant partie intégrante du médicament ou utilisé exclusivement en association avec celui-ci et qui sont susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament.».
- 3) L'annexe III est modifiée comme suit:
- a) les points 6, 7 et 8 sont remplacés par le texte suivant:
 - «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 ses substances actives, y compris les changements administratifs liés.
 - 7. L'ensemble des modifications du groupe sont des changements relatifs à la qualité d'un vaccin contre la pandémie de grippe humaine ou contre le coronavirus humain.
 - 8. L'ensemble des modifications du groupe sont des changements concernant le système de pharmacovigilance visé à l'article 8, paragraphe 3, point i bis), de la directive 2001/83/CE.»;
 - b) le point 13 est supprimé;
 - c) le point 14 est remplacé par le texte suivant:
 - «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 du règlement (CE) n° 726/2004 ou de l'article 22 de la directive 2001/83/CE.».

ANNEXE II

«ANNEXE V

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

.
