

**Communication de la Commission — Lignes directrices sur le déroulement des procédures visées aux chapitres II, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires**

(2009/C 323/04)

### 1. INTRODUCTION

Le 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 <sup>(1)</sup> (ci-après «le règlement «Modifications»») est paru au Journal officiel le 12 décembre 2008. Le règlement «Modifications» vise à mettre en place un cadre juridique simple, plus clair et plus souple pour le traitement des modifications d'autorisations de mise sur le marché de médicaments, tout en garantissant un haut niveau de protection de la santé publique et de la santé animale.

Conformément à l'article 4, paragraphe 1, point b), dudit règlement, la Commission a pour mission d'établir des lignes directrices concernant le déroulement des procédures visées aux chapitres II, III et IV, ainsi que concernant la documentation à soumettre en application de ces procédures.

Les présentes lignes directrices détaillent dès lors le déroulement des procédures en question et décrivent les étapes à suivre depuis le dépôt de la demande d'examen d'une modification de termes d'une autorisation de mise sur le marché jusqu'à l'issue finale de cette procédure; elles précisent également les délais et modalités à respecter par les autorités compétentes pour adapter, s'il y a lieu lorsqu'une modification a été validée, les termes d'une autorisation de mise sur le marché.

Le présent document vise à faciliter l'interprétation et l'application du règlement «Modifications». En cas de doute quant à aux règles applicables, il convient de se référer aux dispositions appropriées du règlement «Modifications».

Les définitions utiles aux fins des présentes lignes directrices figurent dans les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 726/2004 ainsi que dans le règlement «Modifications». Par ailleurs, pour les besoins des présentes lignes directrices, les demandeurs appartenant à la même société mère ou au même groupe de sociétés et les demandeurs ayant conclu des accords ou exerçant des pratiques concertées pour la mise sur le marché d'un médicament doivent être considérés comme le même titulaire de l'autorisation de mise sur le marché <sup>(2)</sup>.

Les présentes lignes directrices s'appliquent aux modifications définies à l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 1, du règlement «Modifica-

tions». Lorsqu'il est fait référence, dans les présentes lignes directrices, à la procédure centralisée, les modifications à traiter concernent des autorisations de mise sur le marché accordées en vertu du règlement (CE) n° 726/2004. Lorsqu'il est fait référence à la procédure nationale, les modifications ont trait à des autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu de la directive 87/22/CEE, des articles 32 et 33 de la directive 2001/82/CE, des articles 28 et 29 de la directive 2001/83/CE, ainsi que d'autorisations octroyées à l'issue 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. Les modifications de termes d'autorisations de mise sur le marché délivrées en vertu de procédures purement nationales ne sont pas concernées par les présentes lignes directrices.

Dans les présentes lignes directrices, toute mention de l'«État membre concerné», conformément à l'article 2, paragraphe 6, du règlement «Modifications», désigne tout État membre dont l'autorité compétente a accordé une autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné. Le terme «autres États membres concernés» désigne tous les États membres concernés à l'exception de l'État membre de référence.

### 2. ORIENTATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE DE TRAITEMENT DES MODIFICATIONS

Les modifications à traiter relèvent des catégories suivantes, qui sont définies à l'article 2 du règlement «Modifications»:

- modifications mineures de type IA,
- modifications mineures de type IB,
- modifications majeures de type II,
- extensions,
- mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité.

Pour chacune de ces catégories, des orientations sont formulées concernant le dépôt des modifications, le regroupement des modifications et le traitement des modifications de termes d'autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires au sens de l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 1, du règlement «Modifications».

<sup>(1)</sup> JO L 334 du 12.12.2008, p. 7.

<sup>(2)</sup> JO C 229 du 22.7.1998, p. 4.

Dans un souci de planification optimale, de disponibilité des ressources et d'identification d'éventuels problèmes de procédure (le traitement de demandes faisant double emploi, par exemple), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont invités à informer l'État membre de référence ou l'Agence européenne des médicaments (ci-après «l'Agence») <sup>(1)</sup> de toute demande de modification qu'ils comptent introduire dans les six à douze mois suivants. Il est notamment recommandé qu'au moins deux mois à l'avance, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché préviennent l'État membre de référence ou l'Agence qu'ils comptent soumettre des groupes de modifications non visés à l'annexe III du règlement «Modifications», avec une justification du regroupement.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché peuvent s'adresser à l'État membre de référence ou à l'Agence pour poser toute question concernant une demande spécifique de modification qu'ils comptent déposer prochainement. Si nécessaire, une discussion peut être organisée avec l'État membre de référence ou l'Agence préalablement au dépôt d'une demande en vue d'obtenir de plus amples conseils sur la réglementation applicable ou la procédure à suivre dans le cas spécifique de la ou des demandes en question.

Il convient de noter que, lorsqu'un groupe comporte différents types de modifications, il doit être soumis et sera traité en fonction du type de modification du groupe qui appartient à la catégorie la plus «élevée». Par exemple, un groupe consistant en une extension et en une modification majeure de type II sera traité en tant que demande d'extension, tandis qu'un groupe comprenant des modifications mineures de type IB et de type IA sera traité en tant que notification de type IB.

Lorsqu'il est fait référence, dans les présentes lignes directrices, au dépôt de notifications ou de demandes de modifications, le nombre d'exemplaires à fournir sera rendu public pour chaque type de procédure soit par l'Agence, en ce qui concerne la procédure centralisée, soit par les groupes de coordination institués par l'article 31 de la directive 2001/82/CE relative aux médicaments vétérinaires et par l'article 27 de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain (ci-après «les groupes de coordination»), en ce qui concerne la procédure nationale.

L'attention des titulaires d'autorisations de mise sur le marché est attirée sur le fait que toute information liée à la mise en œuvre d'une modification doit être communiquée sans délai après toute demande en ce sens de l'autorité compétente.

### 2.1. Modifications mineures de type IA

La présente section donne des orientations concernant l'application des articles 7, 8, 11, 14, 17, 23 et 24 du règlement «Modifications» dans le cas des modifications mineures de type IA.

Le règlement «Modifications» et les lignes directrices de la Commission concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications (ci-après «les lignes directrices de classification de la Commission») contiennent une liste des changements à considérer comme des modifications mineures de type

IA. De telles modifications mineures ne requièrent pas d'autorisation préalable, mais doivent être notifiées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans les 12 mois suivant leur mise en œuvre (procédure «Do and Tell»). Il convient de noter toutefois que certaines modifications mineures de type IA doivent être notifiées dès leur mise en œuvre pour garantir la surveillance continue du médicament.

Les lignes directrices de classification de la Commission clarifient les conditions à remplir pour qu'un changement s'effectue suivant la procédure de notification d'une modification de type IA et précisent quelles modifications mineures de type IA doivent être notifiées dès leur mise en œuvre.

#### 2.1.1. Notifications de modifications de type IA

Dans les 12 mois ou immédiatement après la mise en œuvre d'une modification mineure de type IA, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit la notifier simultanément à tous les États membres concernés ou à l'Agence. Le titulaire peut inclure une modification mineure de type IA non soumise à l'obligation de notification immédiate dans tout dépôt d'une modification mineure de type IA soumise à l'obligation de notification immédiate ou avec toute autre modification. Les conditions prévues à l'article 7, paragraphe 2, points a) et b), du règlement «Modifications» doivent être remplies.

Le délai de 12 mois pour la notification de modifications mineures de type IA permet de remettre un rapport annuel de ces modifications, par lequel le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut soumettre plusieurs modifications mineures de type IA mises en œuvre au cours des 12 mois précédents.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut regrouper plusieurs modifications mineures de type IA en une notification unique, conformément à l'article 7, paragraphe 2, du règlement «Modifications». Ce dernier prévoit plusieurs solutions possibles à cet effet: le titulaire peut soumettre un groupe de modifications mineures de type IA des termes d'une même autorisation de mise sur le marché au moyen d'une notification unique, à condition que les modifications soient notifiées au même moment et à la même autorité compétente. Le titulaire peut aussi regrouper plusieurs modifications mineures de type IA des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché en une notification unique, à condition que ces modifications soient identiques pour toutes les autorisations de mise sur le marché et qu'elles soient notifiées au même moment et à la même autorité compétente.

Lorsque le rapport annuel se combine à un regroupement de modifications mineures de type IA, il se peut que ledit rapport comprenne plusieurs notifications, certaines de celles-ci portant sur des modifications mineures de type IA individuelles, d'autres sur un regroupement de modifications mineures de type IA des termes d'une même autorisation de mise sur le marché et d'autres encore sur un regroupement de modifications mineures de type IA des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché, conformément à l'article 7, paragraphe 2, point a), du règlement «Modifications».

<sup>(1)</sup> Dans ce contexte, il est question de l'«État membre de référence» dans le cas de médicaments autorisés selon une procédure nationale. Il est question de l'Agence dans le cas de produits autorisés selon la procédure centralisée.

Lorsque les conditions du regroupement ne sont pas remplies, le rapport annuel doit comprendre une notification distincte pour chaque modification soumise.

Toute notification doit comporter les éléments énumérés à l'annexe IV du règlement «Modifications», présentés comme suit conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans «*The rules governing medical products in the European Community*» (la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne), à savoir le format de l'avis au demandeur («*Notice to applicants*») du volume 2B (ci-après «le format EU-CTD»), ou le format de l'avis aux demandeurs du volume 6B (pour les médicaments vétérinaires, lorsque le format EU-CTD n'est pas disponible):

- une lettre d'accompagnement,
- le formulaire UE de demande de modification dûment rempli (publié dans l'avis aux demandeurs), comprenant les références de la ou des autorisations de mise sur le marché concernées, ainsi qu'une description de l'ensemble des modifications soumises et la date de leur mise en œuvre. Lorsqu'une modification découle d'une autre modification ou est liée à une autre modification, la relation existant entre elles doit être décrite dans la partie adéquate du formulaire de demande,
- une référence à la partie des lignes directrices de classification de la Commission, indiquant que toutes les conditions et exigences en matière de documents sont remplies, ou une référence à la recommandation publiée au sens de l'article 5, le cas échéant, utilisée pour les besoins de la demande en question,
- l'ensemble des documents visés dans les lignes directrices de classification de la Commission,
- dans le cas de modifications ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice: le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice (ci-après «les informations relatives au produit») modifiés en conséquence et présentés selon le format approprié. Lorsque la modification de type IA a une incidence sur la présentation générale et la lisibilité de l'emballage extérieur, du conditionnement primaire ou de la notice, des échantillons ou des maquettes de ces éléments doivent être fournis en application du chapitre 7 du volume 2A ou 6A de l'avis aux demandeurs ou comme convenu, au cas par cas, avec l'État membre de référence ou l'Agence.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure nationale, l'État membre de référence doit en outre recevoir la liste des dates d'envoi mentionnant le numéro de procédure de la modification de type IA, les dates de transmission des demandes à chaque État membre concerné et la confirmation que les redevances fixées par les autorités compétentes nationales ont été dûment acquittées.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure centralisée, la redevance prévue pour les modifications mineures de type IA dans le règlement (CE) n° 297/95 du Conseil doit être acquittée conformément aux procédures financières de l'Agence.

Dans le cas de groupes de modifications mineures de type IA portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché déte-

nues par le même titulaire conformément à l'article 7 du règlement «Modifications», il convient de soumettre une lettre d'accompagnement et un formulaire de demande communs, auxquels doivent être jointes les différentes pièces à l'appui et les informations révisées relatives au produit (le cas échéant) pour chaque médicament concerné. Les autorités compétentes seront ainsi en mesure d'actualiser le dossier de chaque autorisation de mise sur le marché faisant partie du groupe à l'aide des informations nouvelles ou modifiées correspondantes.

#### 2.1.2. Examen de modifications de type IA dans le cadre de la procédure nationale

L'État membre de référence examine la notification de modification de type IA dans les 30 jours à compter de sa réception.

Le trentième jour au plus tard, l'État membre de référence informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les autres États membres concernés du résultat de son examen. Si la décision d'autorisation de mise sur le marché doit être adaptée, tous les États membres concernés actualisent l'autorisation de mise sur le marché dans les deux mois suivant la réception du résultat de l'examen envoyé par l'État membre de référence ou dans les six mois suivant la réception du résultat de l'examen envoyé par l'État membre de référence dans le cas de modifications mineures de type IA soumises à l'obligation de notification immédiate.

Lorsqu'une ou plusieurs modifications mineures de type IA sont soumises au moyen d'une notification unique, l'État membre de référence signale au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s) à l'issue de l'examen. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché cesse immédiatement la mise en œuvre de la ou des modifications rejetées. Alors que, dans le cas de modifications mineures de type IA, la non-communication de toute la documentation requise dans la demande n'entraîne pas nécessairement le rejet immédiat de la modification si le demandeur transmet toute pièce manquante dès que l'autorité compétente lui en fait la demande, il convient de faire observer qu'une modification mineure de type IA peut être rejetée dans certaines circonstances, entraînant l'obligation, pour le demandeur, de cesser d'appliquer toute modification déjà mise en œuvre.

#### 2.1.3. Examen de modifications de type IA dans le cadre de la procédure centralisée

L'Agence examine la notification de modification de type IA dans les 30 jours à compter de sa réception, sans qu'intervienne le rapporteur désigné pour le produit concerné par le comité des médicaments à usage humain ou par le comité des médicaments vétérinaires. Toutefois, l'Agence communique une copie de la notification de modification de type IA au rapporteur pour information.

Le trentième jour au plus tard, l'Agence informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et la Commission du résultat de son examen, et leur indique si la décision d'autorisation de mise sur le marché de la Commission doit être adaptée ou non. Dans l'affirmative, la Commission met à jour l'autorisation de mise sur le marché dans un délai de deux mois ou de six mois s'il s'agit de modifications mineures de type IA soumises à l'obligation de notification immédiate.

Lorsque plusieurs modifications mineures de type IA sont soumises au moyen d'une notification unique, l'Agence signale clairement au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à la Commission quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s) à l'issue de l'examen. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché cesse immédiatement la mise en œuvre de la ou des modifications rejetées. Alors que, dans le cas de modifications mineures de type IA, la non-communication de toute la documentation requise dans la demande n'entraîne pas nécessairement le rejet immédiat de la modification si le demandeur transmet toute pièce manquante dès que l'Agence lui en fait la demande, il convient de faire observer qu'une modification mineure de type IA peut être rejetée dans certaines circonstances, entraînant l'obligation, pour le demandeur, de cesser d'appliquer toute modification déjà mise en œuvre.

Lorsqu'un groupe de modifications mineures de type IA des termes d'une même autorisation de mise sur le marché a été approuvé, la Commission met à jour l'autorisation de mise sur le marché en adoptant une décision unique couvrant l'ensemble des modifications mineures de type IA approuvées.

Lorsqu'un groupe de modifications mineures de type IA des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché a été approuvé, la Commission met celles-ci à jour en adoptant une décision par autorisation de mise sur le marché concernée.

## 2.2. Modifications mineures de type IB

La présente section donne des orientations concernant l'application des articles 7, 9, 11, 15, 17, 23 et 24 du règlement «Modifications» dans le cas des modifications mineures de type IB.

Le règlement «Modifications» et les lignes directrices de classification de la Commission définissent les changements qui doivent être considérés comme des modifications mineures de type IB. Ces dernières doivent être notifiées avant leur mise en œuvre. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit attendre 30 jours pour s'assurer que la notification est jugée acceptable par les autorités compétentes avant de mettre en œuvre la modification (procédure «Tell, Wait and Do»).

### 2.2.1. Notifications de modifications de type IB

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit notifier simultanément à tous les États membres concernés, ou à l'Agence, toute modification mineure de type IB.

Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché peut regrouper en une notification unique plusieurs modifications mineures de type IB ou regrouper la notification d'une modification mineure de type IB à celle d'autres modifications mineures pour autant qu'elles se rapportent à la même autorisation de mise sur le marché et qu'elles correspondent à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement «Modifications» ou qu'un accord à cet effet ait été passé au préalable avec l'État membre de référence ou l'Agence.

Lorsque la même modification mineure de type IB ou le même groupe de modifications mineures au sens des dispositions ci-dessus concernent plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire, ce dernier peut choisir de soumettre les modifications en question au moyen d'une

demande unique dans le cadre de la procédure de répartition des tâches (voir le point 3 sur la «répartition des tâches»).

Toute notification doit comporter les éléments énumérés à l'annexe IV du règlement «Modifications», présentés comme suit conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans le format EU-CTD ou le format de l'avis aux demandeurs du volume 6B (pour les médicaments vétérinaires, lorsque le format EU-CTD n'est pas disponible):

- une lettre d'accompagnement,
- le formulaire UE de demande de modification dûment rempli (publié dans l'avis aux demandeurs), comprenant les références de la ou des autorisations de mise sur le marché concernées. Lorsqu'une modification découle d'une autre modification ou est liée à une autre modification, la relation existant entre elles doit être décrite dans la partie adéquate du formulaire de demande. Lorsque la classification d'une modification est indéterminée, il convient de fournir une justification détaillée de sa présentation en tant que modification de type IB,
- une référence à la partie des lignes directrices de classification de la Commission ou une référence à la recommandation publiée au sens de l'article 5, le cas échéant, utilisée pour les besoins de la demande en question,
- les documents pertinents à l'appui de la modification proposée, y compris tout document requis en vertu des lignes directrices de classification de la Commission,
- dans le cas de modifications demandées par l'autorité compétente à la suite de la communication de données nouvelles, notamment en application de conditions applicables postérieurement à l'autorisation ou au titre des obligations de pharmacovigilance, une copie de la demande doit être jointe à la lettre d'accompagnement,
- dans le cas de modifications ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice: les informations relatives au produit, une fois révisées et présentées dans le format adéquat. Lorsque la modification mineure de type IB a une incidence sur la présentation générale et la lisibilité de l'emballage extérieur, du conditionnement primaire ou de la notice, des échantillons ou des maquettes de ces éléments doivent être fournis en application du chapitre 7 du volume 2A ou 6A de l'avis aux demandeurs ou comme convenu, au cas par cas, avec l'État membre de référence ou l'Agence.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure nationale, l'État membre de référence doit en outre recevoir la liste des dates d'envoi mentionnant le numéro de procédure de la modification de type IB, les dates de transmission des demandes à chaque État membre concerné et la confirmation que les redevances fixées par les autorités compétentes nationales ont été dûment acquittées.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure centralisée, la redevance prévue pour les modifications mineures de type IB dans le règlement (CE) n° 297/95 du Conseil doit être acquittée conformément aux procédures financières de l'Agence.

### 2.2.2. Examen de modifications de type IB dans le cadre de la procédure nationale

Toute notification d'une modification mineure de type IB est traitée comme suit:

Dans les sept jours civils, l'État membre de référence vérifie si la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB et si la notification est correcte et complète («validation») avant d'entamer la procédure d'évaluation.

Lorsque la modification proposée est considérée comme ne constituant pas une modification mineure de type IB d'après les lignes directrices de classification de la Commission ou n'a pas été qualifiée de modification mineure de type IB dans une recommandation au sens de l'article 5 du règlement «Modifications», et que l'État membre de référence estime qu'elle est de nature à influencer de manière significative sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament, l'État membre de référence en avise immédiatement les autres États membres concernés ainsi que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Si les autres États membres concernés ne s'y opposent pas dans les sept jours civils suivants, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est prié de modifier et de compléter sa demande de modification de manière à la conformer aux exigences relatives à une modification majeure de type II. Dès la réception d'une demande de modification ainsi révisée et conforme, la procédure d'évaluation d'une modification de type II est lancée (voir point 2.3.2).

En cas de désaccord entre les autres États membres concernés et l'État membre de référence à ce sujet, c'est ce dernier qui tranche en définitive sur le classement de la modification proposée, après avoir pris en compte les observations émises.

Lorsque l'État membre de référence estime que la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB, il informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du résultat de la validation et de la date de lancement de la procédure.

Dans les 30 jours après avoir accusé réception d'une notification conforme, l'État membre de référence informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du résultat de la procédure. Si l'État membre de référence n'a pas envoyé d'avis sur la notification au titulaire dans ce délai de 30 jours, la notification est réputée admissible.

Si la notification n'est pas acceptée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut la modifier dans les 30 jours en vue de tenir compte des motifs de rejet invoqués. Si le titulaire ne modifie pas sa notification dans les 30 jours après y avoir été invité, la modification est réputée avoir été rejetée par l'ensemble des autres États membres concernés.

Dans les 30 jours suivant la réception de la notification modifiée, l'État membre de référence fait savoir au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'il accepte ou rejette définitivement (en motivant toute décision négative) la ou les modifica-

tions. Les autres États membres concernés en sont également informés.

Lorsqu'un groupe de modifications mineures est soumis au moyen d'une notification unique, l'État membre de référence signale au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et aux autres États membres concernés quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s) à l'issue de l'examen.

Si nécessaire, les autorités compétentes actualisent l'autorisation de mise sur le marché dans les six mois suivant la clôture de la procédure par l'État membre de référence. Toutefois, les modifications mineures de type IB acceptées peuvent être mises en œuvre sans attendre l'actualisation de l'autorisation de mise sur le marché.

### 2.2.3. Examen de modifications de type IB dans le cadre de la procédure centralisée

Toute notification d'une modification de type IB est traitée comme suit par l'Agence:

Dans les sept jours civils, l'Agence vérifie si la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB et si la notification est correcte et complète («validation») avant d'entamer la procédure d'évaluation.

Lorsque la modification proposée est considérée comme ne constituant pas une modification mineure de type IB d'après les lignes directrices de classification de la Commission ou n'a pas été qualifiée de modification mineure de type IB dans une recommandation au sens de l'article 5 du règlement «Modifications», et que l'Agence estime qu'elle est de nature à influencer de manière significative sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en est avisé et est prié de modifier et de compléter sa demande de modification de manière à la conformer aux exigences relatives à une modification majeure de type II. Dès la réception d'une demande de modification ainsi révisée et conforme, la procédure d'évaluation d'une modification de type II est lancée (voir point 2.3.4).

Lorsque l'Agence estime que la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB, elle informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du résultat de la validation et de la date de lancement de la procédure.

Le rapporteur est associé à l'examen des notifications de modifications de type IB.

Dans les 30 jours après avoir accusé réception d'une notification conforme, l'Agence informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et la Commission de l'issue de la procédure. Si l'Agence n'a pas envoyé d'avis sur la notification au titulaire dans ce délai de 30 jours, la notification est réputée admissible.

Si la notification n'est pas acceptée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut la modifier dans les 30 jours en vue de tenir compte des motifs de rejet invoqués. Si le titulaire ne modifie pas sa notification dans les 30 jours après y avoir été invité, la notification est rejetée.

Dans les 30 jours suivant la réception de la notification modifiée, l'Agence fait savoir au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à la Commission s'il accepte ou rejette définitivement (en motivant toute décision négative) la ou les modifications et précise si la décision d'autorisation de mise sur le marché de la Commission doit être adaptée ou non.

Lorsqu'un groupe de modifications mineures est soumis au moyen d'une notification unique, l'Agence signale clairement au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s) à l'issue de l'examen.

Si nécessaire, la Commission actualise l'autorisation de mise sur le marché dans les six mois suivant la réception de la notification de l'Agence. Toutefois, la ou les modifications mineures de type IB acceptées peuvent être mises en œuvre sans attendre l'expiration du délai de six mois pour l'actualisation de l'autorisation de mise sur le marché et doivent être incluses dans les annexes de toute procédure de réglementation ultérieure.

Lorsqu'un groupe de modifications mineures des termes d'une même autorisation de mise sur le marché soumis au moyen d'une notification unique a été approuvé, la Commission met à jour l'autorisation de mise sur le marché en adoptant une décision unique couvrant l'ensemble des modifications mineures approuvées.

### 2.3. Modifications majeures de type II

La présente section donne des orientations concernant l'application des articles 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 et 24 du règlement «Modifications» dans le cas des modifications majeures de type II.

Le règlement «Modifications» et les lignes directrices de classification de la Commission définissent les changements qui doivent être considérés comme des modifications majeures de type II. Ces dernières doivent être approuvées préalablement à leur mise en œuvre (procédure d'autorisation préalable).

#### 2.3.1. Demandes de modifications de type II

Toute modification majeure de type II doit faire l'objet d'une demande que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre simultanément à tous les États membres concernés ou à l'Agence.

Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché peut regrouper en une notification unique plusieurs modifications majeures de type II ou regrouper la notification d'une ou plusieurs modifications majeures de type II à celle d'autres modifications mineures pour autant qu'elles se rapportent à la même autorisation de mise sur le marché et qu'elles correspondent à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement «Modifications» ou qu'un accord à cet effet ait été passé avec l'État membre de référence ou l'Agence.

Lorsque la même modification majeure de type II ou le même groupe de modifications au sens des dispositions ci-dessus concernent plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire, ce dernier peut choisir de soumettre les modifications en question au moyen d'une demande unique dans le cadre de la procédure de répartition des tâches (voir le point 3 sur la «répartition des tâches»).

Toute demande doit comporter les éléments énumérés à l'annexe IV du règlement «Modifications», présentés comme suit conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans le format EU-CTD ou le format de l'avis aux demandeurs du volume 6B (pour les médicaments vétérinaires, lorsque le format EU-CTD n'est pas disponible):

- une lettre d'accompagnement,
- le formulaire UE de demande de modification dûment rempli (publié dans l'avis aux demandeurs), comprenant les références de la ou des autorisations de mise sur le marché concernées. Lorsqu'une modification découle d'une autre modification ou est liée à une autre modification, la relation existant entre elles doit être décrite dans la partie adéquate du formulaire de demande,
- une référence à la partie des lignes directrices de classification de la Commission ou une référence à la recommandation publiée au sens de l'article 5, le cas échéant, utilisée pour les besoins de la demande en question,
- les données à l'appui de la ou des modifications proposées,
- selon le cas, une mise à jour des résumés globaux de la qualité, des résumés détaillés cliniques ou non cliniques (ou des rapports d'experts dans le cas des médicaments vétérinaires) ou un additif auxdits documents. Lorsque des rapports d'études cliniques ou non cliniques sont remis, même s'il n'y en a qu'un seul, le ou les résumés correspondants doivent être inclus dans le module 2,
- dans le cas de modifications demandées par l'autorité compétente à la suite de la communication de données nouvelles, notamment en application de conditions applicables postérieurement à l'autorisation ou au titre des obligations de pharmacovigilance, une copie de la demande doit être jointe à la lettre d'accompagnement,
- dans le cas de modifications ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice: les informations relatives au produit révisées et présentées dans le format adéquat. Lorsque la modification de type II a une incidence sur la présentation générale et la lisibilité de l'emballage extérieur, du conditionnement primaire ou de la notice, des échantillons ou des maquettes de ces éléments doivent être fournis en application du chapitre 7 du volume 2A ou 6A de l'avis aux demandeurs ou comme convenu, au cas par cas, avec l'État membre de référence ou l'Agence.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure nationale, l'État membre de référence doit en outre recevoir la liste des dates d'envoi mentionnant le numéro de procédure de la modification de type II, les dates de transmission des demandes à chaque État membre concerné et la confirmation que les redevances fixées par les autorités compétentes nationales ont été dûment acquittées.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure centralisée, la redevance prévue pour la ou les modifications de type II dans le règlement (CE) n° 297/95 du Conseil doit être acquittée conformément aux procédures financières de l'Agence.

### 2.3.2. Examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure nationale

Toute demande de modification de type II est traitée comme suit par l'État membre de référence:

Si la demande a été soumise simultanément à tous les États membres concernés et comporte les éléments énumérés au point 2.3.1, l'État membre de référence accuse réception d'une demande conforme de modification majeure de type II. La procédure commence à la date de l'accusé de réception, par l'État membre de référence, d'une demande conforme. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les autres États membres concernés sont informés du calendrier au début de la procédure.

En règle générale, la procédure d'évaluation des modifications majeures de type II dure 60 jours. Ce délai peut être raccourci par l'État membre de référence selon l'urgence, en particulier pour des raisons de sécurité, ou peut au contraire être porté à 90 jours par l'État membre de référence dans le cas de modifications ayant pour objet le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques. Un délai de 90 jours est applicable en ce qui concerne les modifications relatives à des médicaments vétérinaires qui sont visées à l'annexe V, partie 2, du règlement «Modifications».

L'État membre de référence élabore un projet de rapport d'évaluation en respectant le calendrier communiqué et le transmet aux autres États membres concernés, pour observations, ainsi qu'au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, pour information. Les autres États membres concernés disposent du délai prévu dans le calendrier pour faire part de leurs observations à l'État membre de référence.

Durant la période d'évaluation, l'État membre de référence peut inviter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à lui fournir des informations supplémentaires.

La procédure est suspendue dans l'attente des informations supplémentaires demandées, en général pour une durée d'un mois. S'il souhaite une suspension plus longue, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit envoyer une demande justifiée en ce sens à l'État membre de référence.

L'évaluation des réponses peut prendre de 30 à 60 jours, selon la complexité et le volume des informations demandées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Toute demande d'informations supplémentaires doit être envoyée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché accompagnée d'un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des informations demandées, ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation.

Après avoir reçu la réponse du demandeur, l'État membre de référence élabore un projet de rapport d'évaluation en respectant le calendrier communiqué et le transmet aux autres États membres concernés, pour observations, ainsi qu'au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, pour information. Les autres États membres concernés disposent du délai prévu dans le calendrier pour faire part de leurs observations.

### 2.3.3. Résultat de l'examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure nationale

Au terme de la période d'évaluation indiquée, l'État membre de référence élabore la version définitive de son rapport d'évaluation en y incluant sa décision sur la demande et envoie le tout aux autres États membres concernés.

Dans les 30 jours suivant la réception du rapport d'évaluation et de la décision, les autres États membres concernés prennent acte de la décision et en avisent l'État membre de référence.

Lorsque, dans les 30 jours suivant la réception du rapport d'évaluation et de la décision, un autre État membre concerné se rend compte de l'existence d'un risque potentiellement grave pour la santé publique ou, dans le cas de médicaments vétérinaires, pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement qui l'empêche de prendre acte de la décision, cet État membre le fait savoir à l'État membre de référence en motivant sa position de manière détaillée.

L'État membre de référence soumet la demande aux groupes de coordination aux fins de l'application de l'article 33, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/82/CE ou de l'article 29, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/83/CE au cas d'espèce et en informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les autres États membres concernés.

Lorsqu'une demande de modifications groupées est soumise au groupe de coordination, la demande dans son ensemble est suspendue jusqu'à ce que la question soit tranchée, sauf décision contraire de l'État membre de référence. Toutefois, le groupe de coordination et, le cas échéant, le comité des médicaments à usage humain ou le comité des médicaments vétérinaires examine uniquement la ou les modifications en cause, et non l'ensemble des modifications regroupées.

À l'instar de la procédure initiale d'autorisation de mise sur le marché, le règlement «Modifications» ne prévoit pas la possibilité, pour le demandeur, de saisir l'un des groupes de coordination.

L'État membre de référence fait savoir aux autres États membres concernés et au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'il accepte ou rejette (en motivant toute décision négative) la ou les modifications. Lorsque plusieurs modifications de type II, ou une ou des modifications de type II groupées à d'autres modifications mineures, sont soumises au moyen d'une demande unique, l'État membre de référence signale au demandeur et aux autres États membres concernés quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s). Le demandeur a la faculté de retirer des modifications individuelles du groupe objet de la demande en cours de procédure.

Lorsqu'une décision positive est communiquée concernant des modifications ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice, le demandeur doit fournir, dans un délai de sept jours, les traductions des informations relatives aux produits à tous les États membres concernés.

Une fois la ou les modifications approuvées, les autorités compétentes des États membres concernés modifient, si nécessaire, l'autorisation de mise sur le marché en conséquence dans un délai de deux mois ou de 30 jours lorsque la modification entraîne une prorogation de six mois du certificat complémentaire de protection au sens de l'article 13, paragraphes 1 et 2, du règlement (CEE) n° 1768/92, conformément à l'article 36 du règlement (CE) n° 1901/2006.

La ou les modifications majeures de type II approuvées peuvent être mises en œuvre 30 jours après la notification, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de l'acceptation desdites modifications par l'État membre de référence, pour autant que tous les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été remis à l'État membre concerné.

Les modifications relatives à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre l'État membre de référence et le titulaire de l'autorisation.

#### 2.3.4. Examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure centralisée

Toute demande de modification de type II est traitée comme suit par l'Agence:

Si la demande présentée à l'Agence comporte les éléments énumérés au point 2.3.1, celle-ci accuse réception d'une demande conforme de modification majeure de type II. L'Agence commence la procédure à la date de l'accusé de réception de la demande conforme. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est informé du calendrier adopté au début de la procédure.

En règle générale, la procédure d'évaluation des modifications majeures de type II dure 60 jours. Ce délai peut être raccourci par l'Agence selon l'urgence, en particulier pour des raisons de sécurité, ou peut au contraire être porté à 90 jours par l'Agence dans le cas de modifications ayant pour objet le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques. Un délai de 90 jours est applicable en ce qui concerne les modifications relatives à des médicaments vétérinaires qui sont visées à l'annexe V, partie 2, du règlement «Modifications».

Durant la période d'évaluation, le comité des médicaments à usage humain ou le comité des médicaments vétérinaires peut demander des informations supplémentaires au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et adopter un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des informations demandées, ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation.

La procédure est suspendue dans l'attente des informations supplémentaires demandées, en général pour une durée d'un mois au plus. S'il souhaite une suspension supérieure à un mois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit envoyer une demande justifiée en ce sens à l'Agence pour que le comité adéquat l'approuve.

En cas de nouvelle demande d'informations supplémentaires faisant suite à la première, une suspension de la procédure est prononcée pour un nouveau délai d'un mois au plus en général; si les circonstances le justifient, un délai maximum de deux mois peut être décidé.

L'évaluation des réponses par le comité peut prendre de 30 à 60 jours, selon la complexité et le volume des informations demandées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Toute première demande d'informations supplémentaires ou toute demande ultérieure doit être envoyée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché accompagnée d'un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des informations demandées, ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation.

Des explications peuvent être présentées oralement au comité des médicaments à usage humain ou au comité des médicaments vétérinaires, à la demande du comité en question ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le cas échéant.

#### 2.3.5. Résultat de l'examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure centralisée

Lors de l'adoption d'un avis par le comité des médicaments à usage humain ou le comité des médicaments vétérinaires, l'Agence fait savoir au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à la Commission, dans un délai de 15 jours, si l'avis est favorable ou défavorable (en précisant les motifs de toute décision négative) et si la décision d'autorisation de mise sur le marché de la Commission doit être adaptée ou non. Lorsque plusieurs modifications de type II ou une ou des modifications de type II groupées à d'autres modifications mineures ont été soumises au moyen d'une demande unique, l'Agence rend un avis exposant l'issue de la procédure. Cet avis énumère aussi, le cas échéant, les modifications considérées comme non admissibles. Le demandeur a la faculté de retirer des modifications individuelles du groupe objet de la demande en cours de procédure.

La procédure de réexamen prévue à l'article 9, paragraphe 2, et à l'article 34, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 s'applique également aux avis adoptés concernant des demandes de modifications majeures de type II.

Après réception de l'avis final, la Commission adapte, si nécessaire, l'autorisation de mise sur le marché pour la conformer à la ou aux modifications dans un délai de deux mois ou de 30 jours lorsque la modification entraîne une prorogation de six mois du certificat complémentaire de protection.

Lorsqu'un groupe de modifications des termes d'une même autorisation de mise sur le marché soumis au moyen d'une notification unique a été approuvé, la Commission met à jour l'autorisation de mise sur le marché en adoptant une décision unique couvrant l'ensemble des modifications approuvées.

La ou les modifications majeures de type II approuvées ne peuvent être mises en œuvre qu'après que la Commission a modifié la décision d'autorisation de mise sur le marché et en a avisé son titulaire. S'il n'est pas nécessaire de modifier la décision d'autorisation de mise sur le marché après l'approbation d'une modification majeure de type II, cette dernière ne peut être mise en œuvre qu'après que la Commission en a avisé le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les modifications relatives à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre la Commission et le titulaire de l'autorisation.

## 2.4. Extensions

L'annexe I du règlement «Modifications» énumère les modifications à considérer comme des extensions. Conformément à l'article 19 dudit règlement, les demandes d'extension sont évaluées suivant la même procédure que l'autorisation initiale de mise sur le marché à laquelle elle se rapporte. L'extension donne lieu à l'octroi d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché ou est incluse dans l'autorisation initiale à laquelle elle se rapporte.

### 2.4.1. Présentation des demandes d'extension

Les demandes d'extension doivent être soumises à tous les États membres concernés ou à l'Agence.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut choisir de regrouper en une demande unique la notification d'une ou plusieurs extensions à celle d'une ou plusieurs autres modifications pour autant qu'elles se rapportent au même médicament et qu'elles correspondent à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement «Modifications» ou qu'un accord à cet effet ait été passé avec l'État membre de référence ou l'Agence. En revanche, le règlement «Modifications» ne prévoit pas le recours à la procédure de répartition des tâches dans le cas des demandes d'extension.

Toute demande doit être présentée comme suit conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans le format EU-CTD ou le format de l'avis aux demandeurs du volume 6B (pour les médicaments vétérinaires, lorsque le format EU-CTD n'est pas disponible):

- une lettre d'accompagnement,
- le formulaire UE de demande dûment rempli (publié dans l'avis aux demandeurs),
- les données à l'appui de l'extension proposée. Des orientations générales concernant les études supplémentaires adéquates requises en cas de demande d'extension sont données dans le volume 2A ou 6A, chapitre 1, appendice IV, de l'avis aux demandeurs,
- un module 1 complet (partie 1 dans le cas des médicaments vétérinaires), accompagné de justifications concernant les informations ou documents manquants dans la ou les rubriques concernées dudit module 1 (ou de la partie 1),
- selon le cas, une mise à jour des résumés globaux de la qualité, des résumés détaillés cliniques ou non cliniques (ou des rapports d'experts dans le cas des médicaments vétérinaires) ou un additif auxdits documents. Lorsque des rapports d'études cliniques ou non cliniques sont remis, même s'il n'y en a qu'un seul, le ou les résumés correspondants doivent être inclus dans le module 2,
- dans le cas d'une extension ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice: les informations relatives au produit révisées et présentées dans le format adéquat.

En ce qui concerne les demandes d'extension relevant de la procédure nationale, l'État membre de référence doit en outre recevoir la liste des dates d'envoi mentionnant le numéro de procédure, les dates de transmission des demandes à chaque État membre concerné et la confirmation que les redevances fixées par les autorités compétentes nationales ont été dûment acquittées.

En ce qui concerne les extensions relevant de la procédure centralisée, la redevance prévue pour la ou les extensions dans le règlement (CE) n° 297/95 du Conseil doit être acquittée conformément aux procédures financières de l'Agence.

### 2.4.2. Évaluation des demandes d'extension dans le cadre de la procédure nationale

Toute demande d'extension est traitée de la même manière qu'une demande initiale d'autorisation de mise sur le marché conformément à la directive 2001/82/CE ou à la directive 2001/83/CE, ainsi qu'au chapitre 2 de l'avis aux demandeurs (volume 2A ou 6A).

### 2.4.3. Évaluation des demandes d'extension dans le cadre de la procédure centralisée

Toute demande d'extension est traitée par l'Agence de la même manière qu'une demande initiale d'autorisation de mise sur le marché conformément au règlement (CE) n° 726/2004.

## 2.5. Vaccins antigrippaux humains

Les paragraphes ci-dessous donnent des orientations concernant l'application des articles 12 et 18 du règlement «Modifications» aux fins de l'actualisation annuelle des demandes relatives aux vaccins antigrippaux humains.

Compte tenu des particularités de la production des vaccins antigrippaux humains, une procédure de modification spéciale accélérée est prévue concernant le changement apporté annuellement à la substance active pour les besoins de l'actualisation annuelle d'un vaccin antigrippal humain en vue de respecter la recommandation de l'UE relative à la composition des vaccins contre une ou plusieurs souches du virus de grippe humaine pour la saison suivante.

Toute modification de vaccins antigrippaux humains n'ayant pas pour objet l'actualisation annuelle doit être traitée en application des procédures de modification prévues dans d'autres parties des présentes lignes directrices. Il est cependant possible de traiter de telles modifications selon une procédure urgente spéciale, si nécessaire en cas de pandémie, conformément à l'article 21 du règlement «Modifications».

La procédure accélérée comporte deux étapes. La première consiste à évaluer les informations administratives et qualitatives énumérées à l'annexe IV (résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice, ainsi que documentation chimique, pharmaceutique et biologique). La deuxième partie concerne l'évaluation des données cliniques et de celles relatives à la stabilité du médicament.

Il est recommandé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de discuter au préalable de leur intention de soumettre des demandes d'actualisation annuelle avec l'État membre de référence ou l'Agence, selon le cas.

### 2.5.1. Demandes de modifications pour l'actualisation annuelle de vaccins antigrippaux humains

Les demandes de modifications ayant pour objet un changement de substance active aux fins de l'actualisation annuelle d'un vaccin antigrippal humain doivent être soumises à l'État membre de référence et à tous les autres États membres concernés, ou à l'Agence.

La demande doit être présentée comme suit, conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans le format EU-CTD:

- une lettre d'accompagnement,
- le formulaire UE de demande dûment rempli (publié dans l'avis aux demandeurs),
- selon le cas, une mise à jour des résumés globaux de la qualité, des résumés détaillés cliniques ou non cliniques ou un additif auxdits documents. Lorsque des rapports d'études cliniques ou non cliniques sont remis, même s'il n'y en a qu'un seul, le ou les résumés correspondants doivent être inclus dans le module 2. Les données chimico-pharmaceutico-biologiques à l'appui de la modification proposée:

Version révisée du rapport d'expert chimico-pharmaceutico-biologique ou additif au rapport d'expert faisant foi. Les informations supplémentaires suivantes sont également requises:

Composition du médicament;

Formule(s) d'essai clinique: formule courante (nouvelles souches saisonnières);

Formule de fabrication: formule courante;

Copie des spécifications approuvées sous forme de tableau;

Procédé de fabrication:

- lots de semences: historique:
  - niveau de passage,
  - caractérisation de l'hémagglutinine et de la neuraminidase,
  - protocoles d'analyse (y compris les résultats d'essais portant sur les lots de semences),
- vrac monovalent:
  - procédé de fabrication,
  - modifications spécifiques à la souche,
  - validation d'étapes de fabrication déterminantes (nouvelle souche),
    - 1) inactivation,
    - 2) efficacité de la fragmentation;

Essai spécifique de contrôle de la qualité: validation du test SRD pour les nouvelles souches;

Résultats d'analyse par lot (vrac monovalent): résultats des trois premiers produits monovalents en vrac de chaque lot de semences de travail de nouvelles souches (y compris le test pour la neuraminidase);

Copie des spécifications approuvées et des méthodes analytiques des essais de routine sous forme de tableau;

Tests de stabilité des substances actives: résultats pour le vrac monovalent en cas d'utilisation supérieure à un an,

Tests de stabilité du produit fini: résultats pour le vaccin précédent,

Engagement à fournir des données sur la stabilité du nouveau vaccin en cas de non-conformité aux spécifications;

Protocole d'essai de stabilité annuel. Données cliniques à l'appui des informations relatives à la modification proposée:

Version révisée du rapport d'expert clinico-pharmaceutique ou additif au rapport d'expert faisant foi,

Résultats des études cliniques concernant le nouveau vaccin, à soumettre sous la forme de rapport final succinct comprenant:

- les données brutes,
- les caractéristiques de la population ayant participé à l'essai (démographie, comorbidité, comédication),
- des tableaux standard concernant l'immunogénicité et la réactogénicité.

Le type d'essai sérologique utilisé doit être précisé clairement.

Les demandeurs sont encouragés à inclure les rapports périodiques actualisés de sécurité suivants dans le dossier des données cliniques:

- rapport couvrant la période du 1er septembre au 30 avril de la saison précédente,
- rapport couvrant la période du 1er mai au 31 août de l'avant-dernière saison;
- les informations relatives au produit révisées et présentées dans le format adéquat.

En ce qui concerne les demandes d'actualisation annuelle de vaccins antigrippaux humains relevant de la procédure nationale, l'État membre de référence doit en outre recevoir la liste des dates d'envoi mentionnant le numéro de procédure, les dates de transmission des demandes à chaque État membre concerné et la confirmation que les redevances fixées par les autorités compétentes nationales ont été dûment acquittées.

En ce qui concerne les demandes d'actualisation annuelle de vaccins antigrippaux humains relevant de la procédure centralisée, la redevance prévue pour la modification dans le règlement (CE) n° 297/95 du Conseil doit être acquittée conformément aux procédures financières de l'Agence.

#### 2.5.2. Évaluation des demandes de modification dans le cadre de la procédure nationale

Toute demande de modification annuelle d'un vaccin antigrippal humain est traitée comme suit par l'État membre de référence:

L'État membre de référence accuse réception d'une demande conforme de modification annuelle d'un vaccin antigrippal humain dans un délai de sept jours et informe le titulaire et les autres États membres concernés du lancement de la procédure.

Dans les quinze jours au plus suivant le début de la procédure, l'État membre de référence envoie aux autres États membres concernés un rapport d'évaluation préliminaire concernant les informations administratives et la documentation qualitative. Les autres États membres concernés disposent d'un délai de six jours pour faire part de leurs observations sur l'évaluation préliminaire.

Durant la période d'évaluation, l'État membre de référence peut inviter le titulaire à lui fournir des informations supplémentaires; dans un tel cas, il en informe les autres États membres concernés. Le titulaire doit envoyer sa réponse dans les sept jours au plus. La procédure n'est pas suspendue pour autant.

L'État membre de référence élabore la version définitive de son rapport d'évaluation contenant sa décision sur les informations administratives et la documentation qualitative pour le 30<sup>e</sup> jour suivant la date de début de la procédure.

Les autres États membres concernés prennent acte de la décision relative aux informations administratives et à la documentation qualitative dans les 12 jours qui suivent et en informent l'État membre de référence. Ce dernier informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du résultat de cette étape.

Après l'adoption de la décision relative aux informations administratives et à la documentation qualitative, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dispose d'un délai maximum de 12 jours pour communiquer, après y avoir été invité par l'État membre de référence, la documentation clinique et les données concernant la stabilité du médicament à tous les États membres concernés.

L'État membre de référence communique son rapport d'évaluation sur la documentation clinique et sa décision finale aux autres États membres concernés dans les sept jours suivant la réception des informations cliniques.

Les autres États membres concernés prennent acte de la décision finale et adoptent une décision conforme à ladite décision finale dans les sept jours qui suivent.

#### 2.5.3. *Évaluation des demandes de modification dans le cadre de la procédure centralisée*

Toute demande de modification annuelle d'un vaccin antigrippal humain est traitée comme suit par l'Agence:

L'Agence accuse réception d'une demande conforme de modification annuelle d'un vaccin antigrippal humain dans un délai de sept jours et informe le titulaire du lancement de la procédure.

Le comité des médicaments à usage humain dispose d'un délai maximum de 45 jours à compter du début de la procédure pour rendre un avis initial sur la documentation qualitative présentée.

L'adoption d'un avis par le comité des médicaments à usage humain ou la présentation d'une demande d'informations supplémentaires est prévue le trentième jour. Si le comité demande des informations supplémentaires, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit les lui fournir dans les trois jours, pour que le comité puisse rendre son avis sur la docu-

mentation qualitative après 45 jours. L'avis est communiqué à la Commission qui, si nécessaire, adopte, sur la base de cet avis, une décision de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché et en informe son titulaire.

Une fois que l'avis sur les informations qualitatives a été rendu, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a jusqu'au 57<sup>e</sup> jour au plus tard pour communiquer à l'Agence, après y avoir été invité par celle-ci, la documentation clinique et les données concernant la stabilité du médicament. Après réception de ces informations, le comité dispose de dix jours au plus pour rendre son avis définitif, qui est ensuite communiqué par l'Agence à la Commission et au titulaire dans les trois jours au maximum.

Si nécessaire, la Commission modifie, conformément à l'avis définitif du comité, la décision d'autorisation de mise sur le marché et met à jour le registre communautaire des médicaments.

#### 2.6. **Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité**

L'article 22 du règlement «Modifications» prévoit que, 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 de l'autorisation de mise sur le marché est autorisé à prendre des «mesures de restriction urgentes» à titre provisoire.

On entend par «mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité» toute modification provisoire des informations relatives au produit lorsque des éléments liés à la pharmacovigilance, l'innocuité préclinique ou la qualité sont à ce point préoccupants qu'ils sont considérés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché comme susceptibles de présenter un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, de telle sorte que les prescripteurs et les utilisateurs doivent en être immédiatement informés. Ces nouvelles informations ont une incidence sur la sécurité d'utilisation du médicament et se rapportent plus particulièrement à un ou plusieurs des éléments suivants du résumé des caractéristiques du produit: indications thérapeutiques, posologie, contre-indications, avertissements, espèces cibles et périodes de retrait. Ces changements urgents sont ensuite officialisés au moyen d'une modification correspondante de l'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit notifier sur-le-champ, à l'ensemble des États membres concernés, ou à l'Agence et à la Commission, toute restriction qu'il compte appliquer.

En l'absence d'objection de la part de l'autorité compétente concernée ou de la Commission dans les 24 heures suivant la réception de ces informations, les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité sont réputées acceptées. Elles doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre la Commission ou l'État membre de référence, d'une part, et le titulaire, d'autre part.

De telles restrictions peuvent aussi être imposées par la Commission (dans le cas de médicaments autorisés selon la procédure centralisée) ou par les autorités compétentes nationales (dans le cas de médicaments autorisés selon la procédure nationale) s'il existe un risque pour la santé publique lié à un médicament à usage humain ou un risque pour la santé humaine ou animale lié à un médicament vétérinaire.

La demande de modification correspondant à la restriction urgente concernée (qu'elle ait été demandée par le titulaire ou imposée par la Commission ou les autorités compétentes nationales) doit être introduite le plus rapidement possible dans les quinze jours suivant la prise de mesures de restriction urgentes.

### 3. ORIENTATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE DE RÉPARTITION DES TÂCHES

L'article 20 du règlement «Modifications» prévoit la possibilité, pour le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, de soumettre, au moyen d'une demande unique, la même modification de type IB, la même modification de type II ou le même groupe de modifications correspondant à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement ou moyennant un accord passé à cet effet avec l'État membre de référence ou l'Agence, pour autant qu'il ne comporte pas de demande d'extension, lorsque ces éléments se rapportent à plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire.

Une procédure de répartition des tâches a été mise en place pour éviter de reproduire inutilement les mêmes travaux d'évaluation de ces modifications: celles-ci sont examinées par une seule autorité, appelée «l'autorité de référence» et choisie parmi les autorités compétentes des États membres et l'Agence, pour le compte des autres autorités concernées.

Lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché concernées a été délivrée selon la procédure centralisée, c'est l'Agence qui fait office d'autorité de référence (voir point 3.4). Dans tous les autres cas, une autorité compétente nationale est choisie par le groupe de coordination, en tenant compte de la recommandation du titulaire, pour jouer le rôle d'autorité de référence (voir point 3.2).

Afin de faciliter la planification de la procédure, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont encouragés à faire savoir à l'Agence ou au groupe de coordination ainsi qu'à l'autorité de référence proposée, au moins trois mois à l'avance, qu'ils vont soumettre une modification ou un groupe de modifications dans le cadre d'une procédure de répartition des tâches.

Pour pouvoir recourir à la procédure de répartition des tâches, il faut que la ou les mêmes modifications s'appliquent aux différents médicaments concernés, sans nécessiter d'évaluation — ou seulement une évaluation limitée — de l'incidence potentielle spécifique à un produit. Aussi, lorsque la ou les «mêmes» modifications à apporter à différentes autorisations de mise sur le marché imposent la présentation d'ensembles individuels de données à l'appui pour chaque médicament concerné et la réalisation d'une évaluation distincte par produit, de telles modifications ne peuvent être examinées dans le cadre de la procédure de répartition des tâches.

#### 3.1. Demande de modification(s) dans le cadre de la répartition des tâches

Toute modification ou tout groupe de modifications soumis au titre de la répartition des tâches est à présenter selon les indi-

cations données aux points 2.2 et 2.3 ci-dessus, au moyen d'un dossier global couvrant toutes les modifications envisagées pour tous les médicaments concernés. Ce dossier doit comprendre une lettre d'accompagnement et un formulaire de demande communs, auxquels sont jointes les différentes pièces à l'appui pour chaque médicament concerné et les informations relatives au produit révisées (le cas échéant) pour chaque médicament concerné. L'Agence et les autorités compétentes nationales seront ainsi en mesure d'actualiser le dossier de chaque autorisation de mise sur le marché concernée par la procédure de répartition des tâches à l'aide des informations nouvelles ou modifiées correspondantes.

La demande de procédure de répartition des tâches doit être communiquée à toutes les autorités concernées, à savoir, dans le cas de la procédure centralisée, l'Agence et tous les États membres où les médicaments en question sont autorisés.

#### 3.2. Évaluation des demandes de répartition des tâches dans le cadre de la procédure nationale

Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe le groupe de coordination d'une demande prochaine de procédure de répartition des tâches, ledit groupe désigne l'autorité de référence lors de sa réunion suivante en tenant compte de la proposition du titulaire et, s'il y a lieu en vertu de l'article 20, paragraphe 3, troisième alinéa, du règlement «Modifications», une autre autorité concernée chargée d'aider l'autorité de référence. Le groupe de coordination informe le titulaire de la décision concernant la désignation d'une autorité compétente nationale en tant qu'autorité de référence.

Toute demande de procédure de répartition des tâches est traitée comme suit par l'autorité de référence:

L'autorité de référence accuse réception d'une demande conforme de procédure de répartition des tâches et entame ensuite immédiatement ladite procédure. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les États membres concernés sont informés du calendrier au début de la procédure.

En général, les procédures de répartition des tâches suivent un calendrier d'évaluation de 60 jours ou de 90 jours dans le cas des modifications visées à l'annexe V, partie 2, du règlement «Modifications». Ce délai peut cependant être raccourci par l'autorité de référence selon l'urgence, en particulier pour des raisons de sécurité, ou peut au contraire être porté à 90 jours lorsque des modifications visées à l'annexe V, partie 1, du règlement «Modifications» sont concernées par la procédure de répartition des tâches.

L'autorité de référence élabore un projet de rapport d'évaluation en respectant le calendrier communiqué et le transmet aux autres États membres concernés, pour observations, ainsi qu'au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, pour information. Les autres États membres concernés disposent du délai prévu dans le calendrier pour faire part de leurs observations sur le projet de rapport d'évaluation.

Durant la période d'évaluation, l'autorité de référence peut inviter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à lui fournir des informations supplémentaires.

La procédure est suspendue dans l'attente des informations supplémentaires demandées, en général pour une durée d'un mois au plus. S'il souhaite une suspension plus longue, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit envoyer une demande justifiée en ce sens à l'autorité de référence.

L'évaluation des réponses peut prendre de 30 à 60 jours, selon la complexité et le volume des informations demandées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Toute demande d'informations supplémentaires doit être envoyée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché accompagnée d'un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des informations demandées ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation.

Après réception de la réponse du demandeur, l'autorité de référence élabore la version finale du projet de rapport d'évaluation et la transmet aux autres États membres concernés, ainsi qu'au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, pour information, dans les délais précisés dans le calendrier. Les autres États membres concernés disposent du délai prévu dans le calendrier pour faire part de leurs observations sur le projet final du rapport d'évaluation.

### 3.3. Résultat de l'évaluation dans le cadre de la procédure nationale

Après avoir terminé l'examen des modifications soumises à la procédure de répartition des tâches, l'autorité de référence rend un avis exposant le résultat de ladite procédure.

En cas de décision favorable, l'autorité de référence fait savoir au demandeur et aux autres États membres concernés que la répartition des tâches est approuvée. L'avis précise en outre les modifications éventuellement jugées non admissibles (qu'elles fassent partie d'un groupe ou concernent un médicament spécifique).

En cas d'avis défavorable, l'autorité de référence fait savoir au demandeur et aux autres États membres concernés que la demande de répartition des tâches est refusée (en motivant son refus).

Dans les 30 jours suivant la réception de l'avis, les autres États membres concernés l'approuvent, en avisent l'État membre de référence et modifient les autorisations de mise sur le marché concernées en conséquence.

Lorsque l'un des autres États membres concernés se rend compte, dans les 30 jours suivant la réception de l'avis, de l'existence d'un risque potentiellement grave pour la santé publique ou, dans le cas de médicaments vétérinaires, pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, cet État membre le fait savoir à l'autorité de référence, qui saisit ensuite le groupe de coordination aux fins de l'application de l'article 33, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/82/CE ou de l'article 29, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/83/CE au cas d'espèce.

Le règlement «Modifications» ne prévoit pas la possibilité, pour le demandeur, de saisir l'un des groupes de coordination.

Lorsqu'un avis positif est rendu concernant des modifications ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice, le demandeur doit fournir, dans un délai de sept jours, les traductions des informations relatives aux produits à tous les États membres concernés.

La ou les modifications mineures de type IB approuvées au titre d'une procédure de répartition des tâches peuvent être mises en œuvre dès la réception de l'avis favorable de l'autorité de référence.

La ou les modifications majeures de type II (y compris celles comprenant des modifications mineures de type IB groupées) approuvées au titre d'une procédure de répartition des tâches peuvent être mises en œuvre 30 jours après la réception de l'avis favorable de l'autorité de référence, à moins que le groupe de coordination n'ait été saisi aux fins de l'application de l'article 33, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/82/CE ou de l'article 29, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/83/CE au cas d'espèce.

Les modifications relatives à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre l'autorité de référence et le titulaire de l'autorisation.

### 3.4. Évaluation des demandes de répartition des tâches dans le cadre de la procédure centralisée

Toute demande de procédure de répartition des tâches est traitée comme suit par l'Agence:

L'Agence accuse réception d'une demande conforme de procédure de répartition des tâches et lance ensuite immédiatement ladite procédure. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est informé du calendrier adopté au début de la procédure.

L'Agence désigne un rapporteur (et, dans certains cas, un corapporteur) chargé de conduire la procédure d'évaluation.

En général, les procédures de répartition des tâches suivent un calendrier d'évaluation de 60 jours ou de 90 jours dans le cas des modifications visées à l'annexe V, partie 2, du règlement «Modifications». Ce délai peut cependant être raccourci par l'autorité de référence selon l'urgence, en particulier pour des raisons de sécurité, ou peut au contraire être porté à 90 jours lorsque des modifications visées à l'annexe V, partie 1, du règlement «Modifications» sont concernées par la procédure de répartition des tâches.

Durant la période d'évaluation, le comité des médicaments à usage humain ou le comité des médicaments vétérinaires peut demander des informations supplémentaires au titulaire et adopter un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des informations demandées, ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation.

La procédure est suspendue dans l'attente des informations supplémentaires demandées, en général pour une durée d'un mois au plus. S'il souhaite une suspension supérieure à un mois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit envoyer une demande justifiée en ce sens à l'Agence pour que soit le comité des médicaments à usage humain, soit le comité des médicaments vétérinaires l'approuve.

En cas de nouvelle demande d'informations supplémentaires faisant suite à la première, une suspension de la procédure est prononcée pour un nouveau délai d'un mois au plus en général; si les circonstances le justifient, un délai maximum de deux mois peut être décidé.

L'évaluation des réponses par le comité peut prendre de 30 à 60 jours, selon la complexité et le volume des informations fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Toute première demande d'informations supplémentaires ou toute demande ultérieure doit être envoyée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché accompagnée d'un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des informations demandées ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation.

Des explications peuvent être présentées oralement au comité des médicaments à usage humain ou au comité des médicaments vétérinaires, à la demande du comité concerné ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le cas échéant.

### 3.5. Résultat de l'évaluation dans le cadre de la procédure centralisée

Après avoir terminé l'examen des modifications soumises à la procédure de répartition des tâches, l'Agence rend un avis exposant le résultat de celle-ci. L'avis précise en outre les modifications éventuellement jugées non admissibles (qu'elles fassent partie d'un groupe ou concernent un médicament spécifique).

Lors de l'adoption d'un avis par le comité au titre d'une procédure de répartition des tâches, l'Agence fait savoir au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, à la Commission et aux États membres concernés (le cas échéant) si l'avis est favorable ou défavorable (en précisant les motifs de toute décision néga-

tive) et si la décision d'autorisation de mise sur le marché de l'UE doit être adaptée ou non.

La procédure de réexamen prévue à l'article 9, paragraphe 2, et à l'article 34, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 s'applique également aux avis adoptés au titre d'une procédure de répartition des tâches.

Après réception de l'avis final, la Commission adapte, si nécessaire, les autorisations de mise sur le marché de l'UE dans un délai de 30 jours et les États membres concernés (le cas échéant) approuvent ledit avis final, le font savoir à l'Agence et, s'il y a lieu, modifient les autorisations de mise sur le marché nationales dans un délai de 30 jours, à moins qu'une procédure de saisine ait été ouverte en application de l'article 35 de la directive 2001/82/CE ou de l'article 31 de la directive 2001/83/CE dans les 30 jours suivant la réception de l'avis final.

En cas de demande de modification au titre de la répartition des tâches concernant plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire, la décision de la Commission ne s'applique qu'aux médicaments autorisés selon la procédure centralisée. Si la modification concerne plusieurs médicaments autorisés selon la procédure centralisée, les autorisations de mise sur le marché sont mises à jour par l'adoption d'une décision distincte pour chaque médicament concerné.

Les modifications mineures de type IB approuvées au titre d'une procédure de répartition des tâches peuvent être mises en œuvre dès la réception de l'avis favorable.

La ou les modifications majeures de type II (y compris celles comprenant des modifications mineures de type IB groupées) approuvées au titre d'une procédure de répartition des tâches peuvent être mises en œuvre 30 jours après la réception de l'avis favorable de l'Agence, à moins qu'une procédure de saisine ait été ouverte en application de l'article 35 de la directive 2001/82/CE ou de l'article 31 de la directive 2001/83/CE dans les 30 jours suivant la réception de l'avis final.

Les modifications relatives à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre le titulaire de l'autorisation et la Commission.