COMMISSION
EUROPÉENNE

Bruxelles, le 17.12.2021
COM(2021) 997 final

2021/0431 (COD)

Proposition de

DIRECTIVE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

modifiant les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE en ce qui concerne les dérogations à certaines obligations relatives à certains médicaments à usage humain mis à disposition au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord ainsi qu'à Chypre, en Irlande et à Malte

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

EXPOSÉ DES MOTIFS

1. CONTEXTE DE LA PROPOSITION

• Justification et objectifs de la proposition

Conformément au protocole sur l'Irlande et l'Irlande du Nord (ci-après le «protocole») de l'accord sur le retrait du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord de l'Union européenne et de la Communauté européenne de l'énergie atomique[1] (ci-après l'«accord de retrait»), les médicaments mis sur le marché en Irlande du Nord doivent être couverts par une autorisation de mise sur le marché valide délivrée par la Commission (autorisations dans l'ensemble de l'UE) ou par le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord. Ces autorisations nationales doivent être conformes aux obligations de l'acquis de l'UE en matière de médicaments.

Au cours des dernières années, le Royaume-Uni et les petits marchés de l'Union européenne (à savoir Malte, l'Irlande et Chypre) qui dépendent de la fourniture de médicaments en provenance du Royaume-Uni ont fait part de préoccupations concernant la capacité des opérateurs économiques à se conformer à toutes les dispositions de l'acquis régissant les **médicaments** après la fin de la période de transition prévue dans l'accord de retrait (de facto principalement pour les médicaments génériques et en vente libre). Les autorisations nationales peuvent être de deux types. On distingue, d'une part, les autorisations nationales exclusivement britanniques («autorisations couvrant uniquement l'Irlande du Nord»), qui concernent les médicaments qui sont disponibles en Irlande du Nord exclusivement, et, d'autre part, les autorisations nationales britanniques qui sont délivrées dans le cadre des procédures prévues dans le droit de l'Union et qui associent au moins un autre État membre (procédure décentralisée ou procédure de reconnaissance mutuelle[2]).

La communication de la Commission du 25 janvier 2021[3] prévoit une période de transition d'un an (jusqu'à fin décembre 2021) pour le maintien des essais par lots et la fabrication/logistique dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord afin de garantir un approvisionnement ininterrompu en médicaments en Irlande du Nord, à Chypre, en Irlande et à Malte.[4]

---

[1] JO L 29 du 31.1.2020, p. 7.

[2] Dans le cadre de ces procédures, un État membre prend l'initiative de l'évaluation («État membre de référence») et délivre la première autorisation sur la base de laquelle des autorisations nationales identiques sont ensuite délivrées par les autres États membres concernés. En vertu du protocole, l'Irlande du Nord participe à ces deux procédures, mais le Royaume-Uni ne peut pas être l'État qui prend l'initiative.

[3] Communication de la Commission — Application de l'acquis pharmaceutique de l'Union dans des marchés historiquement dépendants de l'approvisionnement en médicaments depuis ou via la Grande-Bretagne après la fin de la période de transition, JO C 27 du 25.1.2021, p. 11.

[4] Les facilités suivantes sont actuellement accordées: i) les grossistes d'Irlande du Nord, de Chypre, d'Irlande et de Malte sont autorisés à mettre sur le marché des médicaments importés d'autres parties du Royaume-Uni que l'Irlande du Nord sans avoir obtenu l'autorisation de fabrication requise pour les importations en provenance de pays tiers; ii) les essais par lots qui doivent normalement être effectués dans l'Union (ou en Irlande du Nord conformément au protocole) avant la mise sur le marché des médicaments peuvent être exécutés dans d'autres parties du Royaume-Uni qu'en Irlande du Nord; iii) des dérogations à l'apposition de l'identifiant unique pour les médicaments à usage humain sont autorisées.

Malgré la période de transition, il apparaît toujours très difficile pour certains opérateurs actuellement établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord d'adapter et de transférer en Irlande du Nord ou dans l'UE les fonctions pertinentes en matière de conformité réglementaire [à savoir le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, les essais de contrôle de la qualité (par lots) et les personnes qualifiées chargées des essais de pharmacovigilance par lots] en ce qui concerne les produits autorisés à l'échelon national, ainsi que l'exige le protocole. Les principales raisons sont les coûts d'ajustement trop élevés par rapport à la petite taille du marché nord-irlandais et la complexité de la logistique, pour laquelle aucune autre plateforme logistique viable n'a été recensée en Irlande du Nord.

De même, la plupart des acteurs de l'industrie qui sont actuellement établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord ne sont pas prêts à procéder aux changements réglementaires requis pour continuer à desservir les États membres de l'UE (Chypre, l'Irlande et Malte) historiquement dépendants de l'approvisionnement en médicaments depuis ou via des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord. Les médicaments destinés à ces marchés sont encore principalement distribués par des grossistes dont les plateformes logistiques sont établies dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord. La notice pharmaceutique en anglais commune pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, Chypre, l'Irlande et Malte est également l'un des éléments que l'industrie souhaite préserver.

La présente proposition vise à résoudre les problèmes liés aux médicaments à usage humain, à prévenir les pénuries de médicaments et à garantir un niveau adéquat de protection de la santé publique en Irlande du Nord, à Chypre, en Irlande et à Malte.

La proposition autorise à titre exceptionnel que:

– le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché puisse être établi dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord;

– le titulaire de l'autorisation de fabrication puisse être établi dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord;

– les essais par lots puissent être effectués dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord;

– la personne qualifiée pour les essais par lots et la pharmacovigilance puisse être établie dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord;

– un grossiste de l'Union européenne situé en Irlande du Nord, à Chypre, en Irlande ou à Malte puisse acheter et obtenir des médicaments d'un pays tiers (parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord) sans détenir d'autorisation de fabrication et d'importation et sans réaliser de nouveaux essais sur les produits.

L'Union dispose d'un système souple d'autorisation des médicaments nouveaux et innovants à travers la procédure centralisée prévue par le règlement (CE) nº 726/2004. Ces médicaments seront disponibles pour les patients établis en Irlande du Nord. Il se peut toutefois que, pour certains de ces produits, les autorités compétentes du Royaume-Uni pour d'autres parties du Royaume-Uni que l'Irlande du Nord délivrent une autorisation de mise sur le marché alors que le même médicament n'a encore reçu aucune autorisation de mise sur le marché dans l'Union. Dans un cas exceptionnel, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord pourraient fournir ces médicaments aux patients

d'Irlande du Nord à titre temporaire et jusqu'à ce qu'une autorisation de mise sur le marché soit accordée ou refusée dans l'Union. Ces autorisations temporaires devraient, en tout état de cause, être limitées dans le temps et devenir caduques dès que la Commission prend une décision d'octroyer ou non l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné.

En outre, si une demande d'autorisation de mise sur le marché est présentée dans un ou plusieurs États membres et au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, ou si une demande d'autorisation de mise sur le marché est présentée au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord pour un médicament qui fait déjà l'objet d'un examen ou qui a déjà été autorisé dans un État membre, la proposition prévoit que le demandeur peut choisir entre la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée et la procédure d'autorisation nationale en ce qui concerne l'Irlande du Nord.

De même, la proposition prévoit que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché a déjà été octroyée pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord conformément à la procédure de reconnaissance mutuelle ou à la procédure décentralisée peut retirer l'autorisation de mise sur le marché pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord de la procédure de reconnaissance mutuelle et de la procédure décentralisée et soumettre aux autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ce médicament conformément à la procédure d'autorisation nationale.

Pour Chypre, l'Irlande et Malte, les dérogations sont temporaires, attendu que ces marchés devraient être progressivement approvisionnés par les États membres. Une période de transition de trois ans apparaît donc suffisante.

- **Cohérence avec les dispositions existantes dans le domaine d'action**

Un cadre législatif complet à l'échelle de l'Union est établi en matière de médicaments, notamment par la directive 2001/83/CE[5] et la directive 2001/20/CE[6], qui s'appliquent à la présente initiative, laquelle les complètera et les modifiera.

La présente proposition est cohérente avec l'objectif de protection de la santé publique sur les petits marchés de l'Union et en Irlande du Nord.

- **Cohérence avec les autres politiques de l'Union**

La présente proposition est sans incidence sur les autres politiques de l'Union, à l'exception des règles relatives à la santé et au marché intérieur. Il n'est donc pas nécessaire d'évaluer la cohérence avec les autres politiques de l'Union.

---

5 Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

6 Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JO L 121 du 1.5.2001, p. 34).

2. BASE JURIDIQUE, SUBSIDIARITÉ ET PROPORTIONNALITÉ

- **Base juridique**

Étant donné que l'initiative modifie la directive 2001/83/CE et la directive 2001/20/CE, la présente proposition repose sur la même base juridique, à savoir l'article 114 du TFUE.

- **Subsidiarité (en cas de compétence non exclusive)**

La présente proposition prévoit des dérogations aux dispositions de la législation pharmaceutique de l'UE et ne peut être réalisée que par une modification des actes de base pertinents à l'échelle de l'UE.

La Commission européenne a étudié la possibilité offerte par la mise en œuvre de l'article 5 de la directive 2001/83/CE d'utiliser des médicaments non conformes dans le cadre de la procédure d'usage compassionnel aux fins de la fourniture de médicaments à Chypre, à l'Irlande et à Malte.

Les autorités compétentes des États membres concernés n'entendent toutefois pas transférer la responsabilité découlant de ces dérogations aux professionnels de la santé. Il y aurait, par ailleurs, lieu de limiter l'usage compassionnel à un nombre restreint de médicaments au cas par cas et dans certaines circonstances.

La présente proposition a pour objet de prévoir des dérogations pour les médicaments distribués en Irlande du Nord, à Chypre, en Irlande et à Malte.

- **Proportionnalité**

La proposition couvre les dérogations relatives aux fonctions réglementaires que l'industrie n'a pas été mesure de transférer vers l'UE ou l'Irlande du Nord avant la fin de la période de transition prévue par l'accord de retrait. La proposition ne va pas au-delà de ce qui est absolument nécessaire pour garantir un approvisionnement continu en médicaments (à usage humain).

La proposition se limite aux médicaments exclusivement mis à disposition en Irlande du Nord et sur les petits marchés de l'Union qui dépendent du marché britannique pour leur approvisionnement en médicaments.

- **Choix de l'instrument**

Étant donné que l'initiative modifie la directive 2001/83/CE et la directive 2001/20/CE, l'instrument approprié est une proposition de directive du Parlement européen et du Conseil.

3. RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS EX POST, DES CONSULTATIONS DES PARTIES INTÉRESSÉES ET DES ANALYSES D'IMPACT

- **Évaluations ex post/bilans de qualité de la législation existante**

Sans objet

- **Consultation des parties intéressées**

La présente initiative fait suite à des discussions bilatérales tenues avec les autorités nationales, l'industrie, les grossistes et les pharmaciens concernés, qui ont exprimé de vives préoccupations face au risque de pénurie de médicaments.

- **Analyse d'impact**

  Aucune analyse d'impact de la proposition n'est requise compte tenu de l'urgence de la situation, le but étant de garantir la santé publique par la fourniture ininterrompue de médicaments en Irlande du Nord et sur les petits marchés de l'Union qui dépendent du Royaume-Uni pour leur approvisionnement.

- **Réglementation affûtée et simplification**

  En renonçant à certaines exigences réglementaires pour l'importation de médicaments, pour autant que certaines conditions soient remplies, la proposition réduit les coûts de mise en conformité, en particulier pour les PME.

- **Droits fondamentaux**

  La directive proposée contribue à atteindre un niveau élevé de protection de la santé humaine, conformément à l'article 35 de la charte des droits fondamentaux de l'Union européenne.

4. INCIDENCE BUDGÉTAIRE

Aucune incidence budgétaire attendue

5. AUTRES ÉLÉMENTS

- **Plans de mise en œuvre et modalités de suivi, d'évaluation et d'information**

  L'initiative s'applique au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, qui doit la mettre en œuvre et notifier à la Commission le plan de mise en œuvre associé. Les États membres concernés doivent également prendre les mesures nécessaires pour mettre en œuvre l'initiative. La Commission continuera de surveiller sa mise en œuvre au moyen du mécanisme de surveillance et de contrôle qui y est prévu, avec le soutien des autorités compétentes des États membres.

- **Documents explicatifs (pour les directives)**

  Les États membres concernés transposent la présente proposition dans le délai fixé et prennent les mesures nécessaires pour se conformer à la présente directive.

- **Explication détaillée de certaines dispositions de la proposition**

  Sans objet pour la présente proposition.

2021/0431 (COD)

Proposition de

DIRECTIVE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

modifiant les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE en ce qui concerne les dérogations à certaines obligations relatives à certains médicaments à usage humain mis à disposition au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord ainsi qu'à Chypre, en Irlande et à Malte

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

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, et notamment son article 114,

vu la proposition de la Commission européenne,

après transmission du projet d'acte législatif aux parlements nationaux,

vu l'avis du Comité économique et social européen,

statuant conformément à la procédure législative ordinaire,

considérant ce qui suit:

(1) L'accord sur le retrait du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord de l'Union européenne et de la Communauté européenne de l'énergie atomique[1] (ci-après l'«accord de retrait») a été conclu au nom de l'Union par la décision (UE) 2020/135 du Conseil[2] et est entré en vigueur le 1er février 2020. La période de transition visée à l'article 126 de l'accord de retrait, durant laquelle le droit de l'Union continue d'être applicable au Royaume-Uni et sur son territoire conformément à l'article 127 dudit accord (ci-après la «période de transition»), a pris fin le 31 décembre 2020. Le 25 janvier 2021, la Commission a publié une communication[3] sur l'application de l'acquis pharmaceutique de l'Union dans les marchés historiquement dépendants de l'approvisionnement en médicaments depuis ou via la Grande-Bretagne, à savoir Chypre, l'Irlande, Malte et l'Irlande du Nord, après la fin de la période de transition et jusqu'au 31 décembre 2021.

(2) Conformément au protocole sur l'Irlande et l'Irlande du Nord, qui fait partie intégrante de l'accord de retrait, les médicaments mis sur le marché en Irlande du Nord doivent être conformes au droit de l'Union.

---

1 JO L 29 du 31.1.2020, p. 7.

2 Décision (UE) 2020/135 du Conseil du 30 janvier 2020 relative à la conclusion de l'accord sur le retrait du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord de l'Union européenne et de la Communauté européenne de l'énergie atomique (JO L 29 du 31.1.2020, p. 1).

3 Communication de la Commission — Application de l'acquis pharmaceutique de l'Union dans des marchés historiquement dépendants de l'approvisionnement en médicaments depuis ou via la Grande-Bretagne après la fin de la période de transition, 2021/C 27/08 (JO C 27 du 25.1.2021, p. 11).

(3) Les directives 2001/20/CE[4] et 2001/83/CE[5] du Parlement européen et du Conseil fixent les règles applicables aux médicaments à usage humain et aux médicaments expérimentaux destinés à être mis sur le marché dans les États membres.

(4) Chypre, l'Irlande, Malte et l'Irlande du Nord sont des marchés historiquement dépendants de l'approvisionnement en médicaments depuis ou via des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, et les chaînes d'approvisionnement pour ces marchés n'ont pas encore été entièrement adaptées de manière à être conformes au droit de l'Union. Afin de prévenir les pénuries de médicaments et, en définitive, d'assurer un niveau élevé de protection de la santé publique, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE doivent être modifiées de manière à prévoir des dérogations pour les médicaments fournis à Chypre, à l'Irlande, à Malte et à l'Irlande du Nord depuis des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord. Afin de garantir une application uniforme du droit de l'Union dans les États membres, les dérogations applicables à Chypre, à l'Irlande et à Malte ne devraient avoir qu'un caractère temporaire.

(5) Conformément à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE, lu en liaison avec le protocole, l'importation de médicaments expérimentaux de pays tiers dans l'Union ou en Irlande du Nord est subordonnée à la possession d'une autorisation de fabrication et d'importation. Afin de garantir un accès continu aux traitements nouveaux, innovants ou améliorés aux participants aux essais cliniques en Irlande du Nord, ainsi qu'à Chypre, en Irlande et à Malte après le 31 décembre 2021, il convient de ne pas exiger d'autorisation de fabrication et d'importation pour les médicaments expérimentaux importés sur ces marchés depuis des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, pour autant que certaines conditions soient respectées. Afin de garantir une application uniforme du droit de l'Union dans les États membres, les dérogations applicables à Chypre, à l'Irlande et à Malte ne devraient avoir qu'un caractère temporaire.

(6) Le règlement (CE) nº 726/2004 du Parlement européen et du Conseil[6] établit des procédures de l'Union pour l'autorisation des médicaments. Dès lors qu'ils sont autorisés dans l'Union, les médicaments sont disponibles pour les patients en Irlande du Nord. Cependant, il est possible que, pour certains médicaments, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord délivrent une autorisation de mise sur le marché alors qu'aucune autorisation de mise sur le marché n'est encore octroyée pour le même médicament dans l'Union. Dans ces cas exceptionnels, et afin de garantir que les patients d'Irlande du Nord ont accès à ces médicaments en même temps que les patients des autres parties du Royaume-Uni, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord devraient être en mesure de fournir ces médicaments aux patients d'Irlande du Nord à titre temporaire et jusqu'à ce qu'une autorisation de mise sur le marché soit accordée ou refusée dans l'Union. Afin de garantir la pleine

---

4 Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JO L 121 du 1.5.2001, p. 34).

5 Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

6 Règlement (CE) nº 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union 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 (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1).

efficacité de la procédure centralisée d'octroi des autorisations de mise sur le marché établie dans le règlement (CE) nº 726/2004, ces autorisations temporaires devraient être limitées dans le temps et devenir caduques lorsque la Commission prend la décision d'octroyer ou non l'autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

(7) Conformément à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, lu en liaison avec le protocole, une autorisation de mise sur le marché ne peut être accordée qu'à un demandeur établi dans l'Union ou en Irlande du Nord. Plusieurs opérateurs n'ont pas encore été en mesure de se conformer à cette exigence et il est peu probable qu'ils y parviennent d'ici au 31 décembre 2021. Afin de garantir l'accès à certains médicaments en Irlande du Nord, il est capital que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées par les autorités nationales du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord soient autorisés à s'établir dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord. De même, afin de garantir l'accès à certains médicaments à Chypre, en Irlande, à Malte et en Irlande du Nord, il est nécessaire de permettre aux autorités nationales compétentes de Chypre, d'Irlande, de Malte et d'Irlande du Nord d'accorder des autorisations de mise sur le marché dans le contexte de la procédure de reconnaissance mutuelle et de la procédure décentralisée aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

(8) Il résulte des articles 17 et 18 de la directive 2001/83/CE, lus en liaison avec le protocole, que les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché souhaitant obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, ainsi que pour un ou plusieurs États membres, doivent inclure le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord dans le champ d'application de leur demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à la procédure décentralisée ou à la procédure de reconnaissance mutuelle. Lorsque des médicaments sont également autorisés dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, l'obligation de se conformer à cette obligation peut entraver l'accès continu aux médicaments pour les patients d'Irlande du Nord. Pour éviter cela, il est nécessaire d'offrir aux demandeurs se trouvant dans de telles situations la possibilité de demander une autorisation de mise sur le marché pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, conformément soit à la procédure de reconnaissance mutuelle ou à la procédure décentralisée, soit à la procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché applicable au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord. Dans ce dernier cas, l'autorisation de mise sur le marché devrait être accordée dans le respect du droit de l'Union, et notamment des exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments.

(9) Conformément à l'article 51, paragraphe 1, point b), de la directive 2001/83/CE, les médicaments importés dans l'Union doivent être soumis à des essais de contrôle de la qualité dans l'Union. L'article 20, point b), de ladite directive permet aux importateurs qui mettent sur le marché à Chypre, en Irlande, à Malte ou en Irlande du Nord des médicaments fournis depuis ou via des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, ou aux grossistes qui mettent ces médicaments sur ces marchés, de faire effectuer, dans des cas justifiés, certains contrôles dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord. Compte tenu de la dépendance historique de Chypre, de l'Irlande, de Malte et de l'Irlande du Nord à l'égard de l'approvisionnement en médicaments provenant d'autres parties du Royaume-Uni et des risques connexes de pénurie de médicaments dans ces juridictions, il y a lieu de considérer qu'un «cas justifié» au sens de l'article 20, point b), de la directive 2001/83/CE se produit dès lors

que chaque lot du médicament concerné est libéré par une personne qualifiée sur un site dans l'Union ou par une personne qualifiée sur un site des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord qui applique des normes de qualité équivalentes à celles prévues par le droit de l'Union, assurant ainsi un niveau équivalent de protection de la santé humaine. Étant donné que l'article 20, point b), de la directive 2001/83/CE ne prévoit la réalisation d'essais par lots dans un pays tiers qu'au cas par cas, il est nécessaire de fixer des conditions harmonisant la mise en œuvre de cette disposition en ce qui concerne les médicaments fournis à Chypre, à l'Irlande, à Malte et à l'Irlande du Nord en provenance de parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

(10) Il résulte de l'article 40, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, lu en liaison avec le protocole, que les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers dans un État membre doivent détenir une autorisation de fabrication délivrée par l'État membre où l'importateur est établi ou, dans le cas d'importateurs établis en Irlande du Nord, par le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord. Pour éviter que des opérateurs ne cessent d'approvisionner Chypre, l'Irlande, Malte et l'Irlande du Nord en médicaments ou ne réduisent sensiblement la quantité de médicaments fournis, il est nécessaire de déroger exceptionnellement à cette exigence dans certaines conditions et de permettre l'importation de médicaments en provenance de parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord à Chypre, en Irlande, à Malte et en Irlande du Nord par des grossistes qui ne détiennent pas l'autorisation de fabrication normalement requise pour l'importation, tout en garantissant un niveau équivalent de protection de la santé humaine.

(11) En outre, dans la situation où un médicament est exporté d'un État membre vers des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, puis importé à Chypre, en Irlande, à Malte ou en Irlande du Nord, il devrait être possible de renoncer à des contrôles spécifiques (essais de contrôle de la qualité) pour garantir la qualité des médicaments importés de pays tiers, à condition que des dispositions appropriées aient été prises par l'Union pour garantir que les contrôles nécessaires soient effectués dans le pays exportateur.

(12) L'article 48 de la directive 2001/83/CE, lu en liaison avec son article 49 et avec le protocole, est à interpréter en ce sens qu'il exige que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dispose d'une personne qualifiée établie et opérant dans l'Union ou en Irlande du Nord. Afin de garantir aux patients établis en Irlande du Nord un accès continu à certains médicaments, il convient d'autoriser la personne qualifiée responsable à résider et à opérer dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

(13) Il résulte de l'article 104, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, lu en liaison avec le protocole, que la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance doit être établie et opérer dans l'Union ou en Irlande du Nord. Plusieurs opérateurs n'ont pas encore été en mesure de se conformer à cette exigence et il est peu probable qu'ils y parviennent d'ici au 31 décembre 2021. Afin de ne pas entraver l'accès des patients d'Irlande du Nord à certains médicaments, il convient d'autoriser la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance à s'établir dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

(14) Dans le but d'éviter des pénuries de médicaments à Chypre et à Malte, les autorités compétentes de Chypre et de Malte devraient être autorisées, pour des raisons de santé publique et pour une période donnée, à délivrer, maintenir en vigueur et prolonger les autorisations de mise sur le marché visées à l'article 126 *bis* de la directive

2001/83/CE qui reposent sur des autorisations de mise sur le marché délivrées par les autorités compétentes de parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, même si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est plus établi dans l'Union, pour autant que certaines conditions soient respectées. Étant donné que le droit de l'Union ne s'applique plus dans les parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, il est nécessaire de prévoir que les autorités compétentes de Chypre et de Malte veillent à ce que ces autorisations soient conformes au droit de l'Union.Afin de veiller à ce que le fonctionnement du marché de l'Union ne soit pas compromis, il est nécessaire d'établir les conditions d'une surveillance et d'une application renforcées des règles pertinentes pour l'application des dérogations introduites par la présente directive. La Commission devrait suivre, dans les parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, les évolutions qui pourraient affecter le niveau de protection en ce qui concerne les fonctions réglementaires couvertes par la présente directive. Si la Commission estime que le niveau de protection de la santé publique assuré par le Royaume-Uni au moyen de règles régissant la production, la distribution et l'utilisation des médicaments, ainsi que l'application effective de ces règles, n'est plus substantiellement équivalent à celui garanti dans l'Union, ou si elle ne dispose pas d'informations lui permettant d'évaluer si un niveau de protection substantiellement équivalent est garanti, elle devrait engager des consultations avec le Royaume-Uni afin de trouver une solution mutuellement convenue à cette situation. Si une telle solution n'est pas trouvée dans un délai prescrit, la Commission devrait, en dernier recours, être habilitée à adopter des actes délégués suspendant l'application d'une ou de plusieurs des dispositions de la présente directive.

(15) Afin d'assurer la transparence, les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande, de Malte et du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord devraient publier une liste des produits auxquels elles ont l'intention d'appliquer ou ont appliqué les dérogations prévues par la présente directive. Pour que cette information soit aisément consultable, cette liste devrait contenir les mêmes informations que celles qui figurent dans la notice pharmaceutique ou le résumé des caractéristiques du produit des médicaments concernés.

(16) Il y a donc lieu de modifier les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE en conséquence.

(17) Afin d'assurer la continuité juridique pour les opérateurs actifs dans le secteur pharmaceutique et de garantir l'accès continu aux médicaments pour les patients de Chypre, de Malte, d'Irlande et d'Irlande du Nord, la présente directive devrait entrer en vigueur d'urgence et les mesures adoptées par les États membres pour s'y conformer devraient s'appliquer avec effet rétroactif à partir du 1er janvier 2022,

ONT ADOPTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

À l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE, l'alinéa suivant est ajouté:

«Par dérogation au premier alinéa, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord et, jusqu'au 31 décembre 2024, les autorités compétentes de Malte, de Chypre et de l'Irlande autorisent l'importation de médicaments expérimentaux en provenance de parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord sans autorisation de fabrication et d'importation, pour autant que les conditions suivantes soient remplies:

a) les médicaments importés à Chypre, en Irlande, à Malte ou en Irlande du Nord ont fait l'objet d'un certificat de libération des lots soit dans l'Union, comme prévu au

paragraphe 3, point a), soit dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, conformément aux exigences énoncées au paragraphe 3, point b);

b) les médicaments expérimentaux ne sont mis à la disposition des participants aux essais cliniques que dans l'État membre dans lequel ils sont importés ou, s'ils sont importés en Irlande du Nord, ne sont mis à la disposition des participants aux essais cliniques qu'en Irlande du Nord».

Article 2

La directive 2001/83/CE est modifiée comme suit:

1) L'article 5 *bis* suivant est inséré:

«*Article 5* bis

Par dérogation à l'article 6, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord peuvent autoriser temporairement la fourniture aux patients d'Irlande du Nord d'un médicament appartenant aux catégories visées à l'article 3, paragraphes 1 et 2, du règlement (CE) nº 726/2004, pour autant que les conditions suivantes soient remplies:

a) le médicament concerné a obtenu une autorisation de mise sur le marché octroyée par l'autorité compétente du Royaume-Uni pour les parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord;

b) le médicament concerné est uniquement mis à la disposition des patients ou des consommateurs finaux sur le territoire de l'Irlande du Nord et n'est pas mis à disposition dans un autre État membre.

L'autorisation temporaire a une validité maximale de six mois. Nonobstant la validité spécifiée, l'autorisation temporaire devient caduque lorsque le médicament concerné a obtenu une autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 10 du règlement (CE) nº 726/2004 ou lorsque ladite autorisation de mise sur le marché a été refusée conformément à cet article.»;

2) À l'article 8, paragraphe 2, les paragraphes 2 *bis* et 2 *ter* suivants sont insérés:

«*2 bis*. Par dérogation au paragraphe 2, une autorisation de mise sur le marché peut être accordée par les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord à un demandeur établi dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

2 *ter*. Par dérogation au paragraphe 2, des autorisations de mise sur le marché peuvent être accordées par les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord et, jusqu'au 31 décembre 2024, par les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande et de Malte, conformément à la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée prévue au chapitre 4 du présent titre, aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

Les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord et, jusqu'au 31 décembre 2024, les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande et de Malte peuvent prolonger les autorisations de mise sur le marché déjà accordées avant le ... [*OP: veuillez insérer la date — Date d'entrée en vigueur de la présente directive modificative*] aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

Les autorisations de mise sur le marché octroyées ou prolongées par les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande ou de Malte conformément aux premier et deuxième alinéas expirent au plus tard le 31 décembre 2026.»;

3) L'article 18 *bis* suivant est inséré:

«*Article 18* bis

1. Par dérogation à l'article 17, paragraphe 1, deuxième alinéa, à l'article 17, paragraphe 2, et à l'article 18, si une demande d'autorisation de mise sur le marché est présentée dans un ou plusieurs États membres et au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, ou si une demande d'autorisation de mise sur le marché est présentée au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord pour un médicament qui fait déjà l'objet d'un examen ou qui a déjà été autorisé dans un État membre, la demande pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord ne doit pas être présentée conformément aux articles 28 à 39, pour autant que toutes les conditions suivantes soient remplies:

   a) l'autorisation de mise sur le marché pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord est accordée par l'autorité compétente du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord dans le respect du droit de l'Union, et ce respect du droit de l'Union est assuré pendant la durée de validité de ladite autorisation de mise sur le marché;

   b) les médicaments autorisés par l'autorité compétente du Royaume-Uni pour l'Irlande du Nord sont mis à la disposition des patients ou des consommateurs finaux uniquement sur le territoire de l'Irlande du Nord et ne sont mis à disposition dans aucun État membre.

2. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché a déjà été accordée pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord conformément aux articles 28 à 39 [avant le ...*OP: veuillez insérer la date — Date d'entrée en vigueur de la présente directive modificative*]est autorisé à retirer l'autorisation de mise sur le marché pour le Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord de la procédure de reconnaissance mutuelle et de la procédure décentralisée et à soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ce médicament aux autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord conformément au paragraphe 1.»

4) À l'article 20, le paragraphe suivant est ajouté:

«En ce qui concerne les essais de contrôle de la qualité effectués dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord concernant des médicaments inscrits sur la liste visée à l'article 127 *quinquies* autres que ceux qui sont autorisés par la Commission, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord et, jusqu'au 31 décembre 2024, les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande et de Malte peuvent considérer qu'il existe un «cas justifié» au sens du premier alinéa, point b), sans qu'il soit nécessaire de procéder à une évaluation au cas par cas, à condition que:

   a) chaque lot des médicaments concernés soit libéré par une personne qualifiée sur un site dans l'Union ou en Irlande du Nord ou par une personne qualifiée sur un site dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord qui applique des normes de qualité équivalentes à celles prévues à l'article 51;

b) l'établissement désigné par le tiers qui effectue les essais de contrôle de la qualité soit supervisé par l'autorité compétente du Royaume-Uni, y compris au moyen de contrôles sur place;

c) si la libération des lots est effectuée par une personne qualifiée établie dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, le titulaire de l'autorisation de fabrication déclare qu'il ne dispose pas d'une personne qualifiée établie dans l'Union le ... [*OP: veuillez insérer la date d'entrée en vigueur de la présente directive modificative*].»;

5) à l'article 40, le paragraphe 1 *bis* suivant est inséré:

«1 *bis*. Par dérogation au paragraphe 1 du présent article, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord et, jusqu'au 31 décembre 2024, les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande et de Malte, autorisent l'importation de médicaments en provenance de parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord par les titulaires d'une autorisation de distribution en gros visée à l'article 77, paragraphe 1, qui ne sont pas en possession d'une autorisation de fabrication correspondante, pour autant que les conditions suivantes soient remplies:

a) les médicaments ont été soumis à des essais de contrôle de la qualité soit dans l'Union, conformément à l'article 51, paragraphe 3, soit dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, conformément à l'article 20, point b);

b) les médicaments ont fait l'objet de la procédure de libération des lots effectuée par une personne qualifiée dans l'Union conformément à l'article 51, paragraphe 1, ou, pour ce qui est des médicaments autorisés par les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande, de Malte et du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord appliquant des normes de qualité équivalentes à celles prévues à l'article 51, paragraphe 1;

c) l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné a été délivrée conformément au droit de l'Union, par l'autorité compétente d'un État membre de l'UE ou par la Commission, ou, en ce qui concerne les médicaments mis sur le marché de l'Irlande du Nord, par l'autorité compétente du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord;

d) les médicaments ne sont mis à la disposition des patients ou des consommateurs finaux que dans l'État membre dans lequel ils sont importés ou, s'ils sont importés en Irlande du Nord, ne sont mis à la disposition des patients ou des consommateurs finaux qu'en Irlande du Nord;

e) les médicaments portent les dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o).

L'article 80, premier alinéa, point b), ne s'applique pas aux importations qui remplissent les conditions énoncées au premier alinéa.»;

6) à l'article 40, le paragraphe 3 *bis* suivant est inséré:

«3 *bis*. Pour les lots de médicaments qui sont exportés d'un État membre vers des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord puis importés en Irlande du Nord ou, jusqu'au 31 décembre 2024, à Chypre, en Irlande ou à

Malte, les contrôles à l'importation visés à l'article 51, paragraphe 1, premier et deuxième alinéas, ne sont pas requis si ces lots ont été soumis à ces contrôles dans un État membre avant d'être exportés vers des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord et s'ils sont accompagnés des comptes rendus de contrôle visés à l'article 51, paragraphe 1, troisième alinéa.»

7) À l'article 48, le paragraphe 3 suivant est ajouté:

«3. Lorsque l'autorisation de mise sur le marché est octroyée par l'autorité compétente du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, la personne qualifiée visée au paragraphe 1 peut résider et opérer à partir de parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord. Le présent paragraphe ne s'applique pas lorsque le titulaire de l'autorisation de fabrication dispose déjà d'une personne qualifiée qui est établie dans l'Union le ... [*OP: veuillez insérer la date d'entrée en vigueur de la présente directive modificative*].»;

8) À l'article 104, paragraphe 3, l'alinéa suivant est ajouté:

«Par dérogation au deuxième alinéa, lorsque l'autorisation de mise sur le marché est octroyée par l'autorité compétente du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord, la personne qualifiée visée au premier alinéa, point a), peut résider dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord et opérer depuis celles-ci. Le présent alinéa ne s'applique pas lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a déjà à sa disposition une personne qualifiée établie dans l'Union le ... [*OP : veuillez insérer la date d'entrée en vigueur de la présente directive modificative*].»;

9) L'article 111 *quater* suivant est inséré:

«*Article 111* quater

1. La Commission surveille en permanence les évolutions au Royaume-Uni qui pourraient affecter le niveau de protection en ce qui concerne les fonctions réglementaires visées à l'article 8, paragraphes 2 *bis* et 2 *ter*, à l'article 20, deuxième alinéa, à l'article 40, paragraphes 1 *bis* et 3 *bis*, à l'article 48, paragraphe 3, à l'article 104, paragraphe 3, et à l'article 126 *quater*, qui sont exercées dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, en tenant notamment compte:

a) des règles régissant l'octroi d'autorisations de mise sur le marché, des obligations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de l'octroi d'autorisations de fabrication, des obligations du titulaire de l'autorisation de fabrication, de la personne qualifiée et de ses obligations, des essais de contrôle de la qualité, de la libération des lots et de la pharmacovigilance, tels que définis dans la législation du Royaume-Uni;

b) du fait de savoir si les autorités compétentes du Royaume-Uni assurent l'application effective sur leur territoire des règles visées au point a), notamment par des inspections et des audits des titulaires d'autorisations de mise sur le marché, des titulaires d'autorisations de fabrication et des grossistes établis sur leur territoire, ainsi que par des contrôles sur place effectués dans leurs locaux concernant l'exercice des fonctions réglementaires visées au point a).

2. Lorsque la Commission estime que le niveau de protection de la santé publique assuré par le Royaume-Uni au moyen de règles régissant la production, la

distribution et l'utilisation des médicaments ainsi que l'application effective de ces règles n'est plus substantiellement équivalent à celui garanti dans l'Union, ou lorsqu'elle ne dispose pas d'informations suffisantes pour déterminer que le Royaume-Uni assure un niveau substantiellement équivalent de protection de la santé publique, elle informe le Royaume-Uni par notification écrite de cette constatation et des raisons détaillées qui la motivent.

Pendant une période de six mois suivant cette notification écrite, la Commission engage des consultations avec le Royaume-Uni en vue de remédier à la situation ayant donné lieu à la rédaction de ladite notification en vertu du premier alinéa. Dans certains cas dûment justifiés, la Commission peut étendre ce délai de trois mois.

3. S'il n'est pas remédié à la situation ayant donné lieu à la rédaction de la notification écrite en vertu du paragraphe 2, premier alinéa, dans le délai visé au paragraphe 2, deuxième alinéa, la Commission est habilitée à adopter un acte délégué précisant les dispositions dont l'application est suspendue parmi celles visées au paragraphe 1.

4. Lorsqu'un acte délégué a été adopté en vertu du paragraphe 3, les dispositions visées au paragraphe 1, première phrase, telles que spécifiées dans l'acte délégué, cessent de s'appliquer le premier jour du mois suivant l'entrée en vigueur de l'acte délégué.

5. Lorsqu'il a été remédié à la situation ayant donné lieu à l'adoption de l'acte délégué en vertu du paragraphe 3, la Commission adopte un acte délégué précisant les dispositions à l'égard desquelles l'acte délégué adopté en vertu du paragraphe 3 s'applique à nouveau. Dans ce cas, les dispositions précisées dans l'acte délégué adopté en vertu du présent paragraphe s'appliquent à nouveau le premier jour du mois suivant l'entrée en vigueur de l'acte délégué visé dans le présent paragraphe.

6. L'article 121 *bis*, paragraphes 3 à 6, s'applique au pouvoir d'adopter les actes délégués visés aux paragraphes 3 et 5.

10) L'article 126 *quater* suivant est inséré:

Article 126 quater

«1. Par dérogation à l'article 126 *bis*, jusqu'au 31 décembre 2024, en l'absence d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en cours, les autorités compétentes de Chypre et de Malte peuvent, pour des raisons de santé publique justifiées, autoriser la mise sur leur marché national d'un médicament autorisé dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

Les autorités compétentes de Chypre et de Malte peuvent également maintenir en vigueur ou, jusqu'au 31 décembre 2024, prolonger les autorisations de mise sur le marché accordées avant le [*date d'entrée en vigueur de la présente directive modificative*] en vertu de l'article 126 *bis* qui autorisent la mise sur leur marché national d'un médicament autorisé dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

Les autorisations octroyées, prolongées ou maintenues en vigueur en vertu des premier et deuxième alinéas ne sont pas valables après le 31 décembre 2026.

2. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 2, les autorités compétentes de Malte et de Chypre peuvent accorder les autorisations de mise sur le marché visées au paragraphe 1 aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché établis dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord.

3. Lorsque les autorités compétentes de Chypre ou de Malte accordent ou prolongent une autorisation de mise sur le marché telle que visée au paragraphe 1, elles veillent au respect des exigences de la directive 2001/83/CE et de la présente directive.

4. Avant d'octroyer une autorisation de mise sur le marché en vertu du paragraphe 1, les autorités compétentes de Chypre ou de Malte:

   a) notifient au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord la proposition d'octroyer une autorisation de mise sur le marché ou de prolonger une autorisation de mise sur le marché en vertu du présent article pour le médicament concerné;

   b) peuvent demander à l'autorité compétente du Royaume-Uni de soumettre les informations pertinentes concernant l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné.»;

11) les articles 127 *quater* et 127 *quinquies* suivants sont insérés:

«Article 127 quater

Les dérogations prévues à l'article 8, paragraphes 2 *bis* et 2 *ter*, à l'article 18 *bis*, à l'article 20, deuxième alinéa, à l'article 40, paragraphes 1 *bis* et 3 *bis*, à l'article 48, paragraphe 3, à l'article 104, paragraphe 3 *bis*, et à l'article 126 *quater* n'affectent pas les obligations incombant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament mis sur le marché à Chypre, en Irlande, à Malte ou en Irlande du Nord définies dans la directive 2001/83/CE.

Article 127 quinquies

1. Au plus tard le [*30 jours après l'entrée en vigueur de la présente directive*], les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande, de Malte et du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord établissent, notifient à la Commission et publient sur leur site web une liste des médicaments auxquels elles ont appliqué ou ont l'intention d'appliquer les dérogations prévues par la présente directive.

2. Les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande, de Malte et du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord veillent à ce que la liste visée au paragraphe 1 soit mise à jour et gérée de manière indépendante, au minimum sur une base semestrielle.»

Article 3

1. Les États membres adoptent et publient, au plus tard le [30 juin 2022], les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions.

Ils appliquent ces dispositions à compter du 1er janvier 2022.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des principales dispositions de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine couvert par la présente directive.

Article 4

La présente directive entre en vigueur le troisième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 5

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le

Par le Parlement européen	*Par le Conseil*
Le président	*Le président*