2024/1701

17.6.2024

REGOLAMENTO DELEGATO (UE) 2024/1701 DELLA COMMISSIONE

dell'11 marzo 2024

che modifica il regolamento (CE) n. 1234/2008 per quanto riguarda l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ([1]), in particolare l'articolo 23 *ter*, paragrafo 2 *bis*,

visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali ([2]), in particolare l'articolo 16 *bis*, paragrafo 3,

considerando quanto segue:

(1) Il quadro giuridico dell'Unione relativo alle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio è stabilito dal regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione ([3]). Alla luce dell'esperienza pratica derivante dall'applicazione del suddetto regolamento è opportuno procedere al suo riesame al fine di stabilire un quadro giuridico più semplice, più chiaro e più flessibile, che garantisca nel contempo il medesimo livello di tutela della salute pubblica.

(2) È pertanto opportuno modificare le procedure istituite dal regolamento (CE) n. 1234/2008, continuando a rispettare i principi generali che disciplinano tali procedure.

(3) Al fine di conseguire incrementi di efficienza, ridurre l'onere amministrativo per l'industria farmaceutica e utilizzare meglio le risorse delle autorità competenti, il quadro giuridico esistente dovrebbe essere semplificato e razionalizzato, garantendo gli stessi standard di qualità, efficacia e sicurezza dei medicinali.

(4) Per tenere costantemente conto del progresso scientifico e tecnico e garantire la semplificazione delle procedure riguardanti le variazioni, potrebbe essere necessario aggiornare con maggiore frequenza gli orientamenti in materia di classificazione sulla base di tali conoscenze. A tal fine l'Agenzia dovrebbe fornire raccomandazioni annuali sulle variazioni non previste e sugli eventuali aggiornamenti da integrare negli orientamenti e da pubblicare in versione elettronica sul sito web della Commissione.

(5) In alcuni casi è già possibile raggruppare diverse variazioni in un'unica presentazione. L'esperienza pratica e le conoscenze acquisite con la procedura di condivisione del lavoro hanno tuttavia dimostrato che il raggruppamento di variazioni potrebbe essere esteso per consentire una maggiore flessibilità e aumentare l'armonizzazione. È pertanto opportuno introdurre la possibilità di effettuare un'unica presentazione di variazioni dei termini di più di un'autorizzazione all'immissione in commercio («superraggruppamento di variazioni») al fine di consentire ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di includere la loro autorizzazione all'immissione in commercio meramente nazionale nel superraggruppamento di variazioni e di armonizzare le loro autorizzazioni all'immissione in commercio meramente nazionali nei diversi Stati membri.

([1]) GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj
([2]) GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj
([3]) Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari (GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj).

(6) La procedura di condivisione del lavoro applicata alle variazioni consente già oggi di effettuare un'unica presentazione di variazioni dei termini di più di un'autorizzazione all'immissione in commercio di proprietà dello stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Al fine di evitare la duplicazione del lavoro di valutazione delle variazioni, le autorità competenti dovrebbero poter trattare tutte le variazioni opportune nell'ambito della procedura di condivisione del lavoro.

(7) I progressi scientifici e tecnologici e decenni di esperienza nella fabbricazione di medicinali biologici consentono di applicare un approccio basato sul rischio per le modifiche della qualità relative a tali medicinali biologici. È pertanto opportuno adattare l'approccio di classificazione automatica di alcune modifiche della qualità relative ai medicinali biologici come variazioni maggiori. Ciò si applicherà a tutti i medicinali biologici, compresi i medicinali per terapie avanzate.

(8) Sulla base dell'esperienza acquisita con la pandemia di COVID-19 e degli adeguamenti apportati ai sistemi di variazione per garantire la continua efficacia dei vaccini modificandone la composizione affinché proteggano da ceppi nuovi o da numerosi ceppi varianti nel contesto di tale pandemia o in altro contesto, è opportuno introdurre analoghe possibilità di modificare la composizione per altri vaccini per far fronte a un'emergenza di sanità pubblica.

(9) In linea con l'approccio adottato con i vaccini antinfluenzali per uso umano, gli aggiornamenti dei vaccini contro il coronavirus per uso umano dovrebbero essere razionalizzati al di fuori di un'emergenza di sanità pubblica. Anche l'esame delle variazioni riguardanti le modifiche della sostanza attiva ai fini dell'aggiornamento annuale di un vaccino contro il coronavirus per uso umano dovrebbe pertanto seguire le stesse norme dei vaccini antinfluenzali quando l'Agenzia lo ritiene necessario dal punto di vista della salute pubblica e tiene conto degli approcci globali agli aggiornamenti dei vaccini contro il coronavirus per uso umano.

(10) È necessario tenere conto degli sviluppi frutto degli sforzi tesi ad allineare a livello internazionale la gestione del ciclo di vita dei medicinali, in particolare nel contesto del Consiglio internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano. A tal fine potrebbero essere utilizzati anche ulteriori strumenti normativi, come i protocolli di gestione delle modifiche approvati a posteriori.

(11) Il regolamento (UE) 2019/5 del Parlamento europeo e del Consiglio ([4]) ha spostato alcuni elementi fondamentali del sistema di esame delle domande di variazioni di cui al regolamento (CE) n. 1234/2008 inserendoli nella direttiva 2001/83/CE e nel regolamento (CE) n. 726/2004. La direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 conferiscono alla Commissione la delega di poteri per integrare tali elementi fondamentali stabilendo ulteriori elementi necessari e per adeguare al progresso tecnico e scientifico il sistema di esame delle domande di variazioni. Al fine di evitare duplicazioni, è opportuno sopprimere tali elementi dal regolamento (CE) n. 1234/2008. Considerate le modifiche introdotte dal regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio ([5]), che prevede che il regolamento (CE) n. 1234/2008 non si applichi più ai medicinali veterinari, qualsiasi riferimento ai medicinali veterinari dovrebbe essere rimosso dal regolamento (CE) n. 1234/2008.

(12) È opportuno stabilire un periodo transitorio per dare a tutte le parti interessate, in particolare alle autorità competenti degli Stati membri e all'industria farmaceutica, il tempo di adeguarsi al nuovo quadro giuridico.

(13) È pertanto opportuno modificare di conseguenza il regolamento (CE) n. 1234/2008,

([4]) Regolamento (UE) 2019/5 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, che modifica il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali, il regolamento (CE) n. 1901/2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 4 del 7.1.2019, pag. 24, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/5/oj).

([5]) Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE (GU L 4 del 7.1.2019, pag. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj).

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Il regolamento (CE) n. 1234/2008 è così modificato:

1) il titolo è sostituito dal seguente:

«Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano»;

2) l'articolo 1 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. Il presente regolamento stabilisce disposizioni concernenti l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 o della direttiva 2001/83/CE.»;

b) il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. Il capo II si applica soltanto alle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in conformità del capo 4 della direttiva 2001/83/CE.»;

3) l'articolo 2 è così modificato:

a) la frase introduttiva è sostituita dalla seguente:

«Ai fini del presente regolamento si applicano le definizioni di cui all'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE.

Si applicano inoltre le definizioni seguenti:»;

b) il paragrafo 1 è soppresso;

c) è inserito il seguente punto 6 *bis*:

«6 *bis.* per "autorità di riferimento" si intende:

a) l'Agenzia, qualora almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sia un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata;

b) l'autorità competente dello Stato membro scelta dal titolare, e che accetta di agire in qualità di autorità di riferimento, o scelta dal gruppo di coordinamento di cui all'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE se nessuna delle autorità competenti degli Stati membri accetta di agire in qualità di autorità di riferimento, negli altri casi;»;

4) all'articolo 3, paragrafo 3, la lettera b) è sostituita dalla seguente:

«b) qualora l'autorità competente dello Stato membro di riferimento di cui all'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE ("Stato membro di riferimento"), consultati gli altri Stati membri interessati, o l'Agenzia nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, o l'autorità competente nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio meramente nazionale, ritenga, in base alla valutazione della validità di una notifica conformemente all'articolo 9, paragrafo 1, all'articolo 13 *ter*, paragrafo 1, o all'articolo 15, paragrafo 1, del presente regolamento, e tenuto conto delle raccomandazioni fornite a norma dell'articolo 5, che la variazione possa avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale in questione.»;

5) l'articolo 4 è così modificato:

a) al paragrafo 2 sono aggiunti il secondo e il terzo comma seguenti:

«L'Agenzia, in cooperazione con le autorità competenti degli Stati membri, riferisce annualmente alla Commissione in merito alle raccomandazioni sulle variazioni non previste di cui all'articolo 5 che comportano una nuova classificazione delle variazioni e fornisce informazioni sui necessari aggiornamenti da includere negli orientamenti di cui al paragrafo 1.

La Commissione esamina senza indebito ritardo le informazioni ricevute e integra la nuova classificazione delle variazioni e i necessari aggiornamenti degli orientamenti.»;

b) è aggiunto il paragrafo 3 seguente:

«3. La Commissione può pubblicare la versione elettronica degli orientamenti sul proprio sito web. Tale versione elettronica può includere una nuova classificazione delle variazioni e i necessari aggiornamenti degli orientamenti prima dell'aggiornamento a cadenza regolare a norma del paragrafo 2.»;

6) l'articolo 5 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. Prima della presentazione di una variazione la cui classificazione non è prevista dal presente regolamento, il titolare può chiedere di formulare una raccomandazione in merito alla classificazione della variazione:

a) all'Agenzia, se la variazione si riferisce a un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a norma del regolamento (CE) n. 726/2004;

b) all'autorità competente dello Stato membro interessato, se la variazione si riferisce a un'autorizzazione all'immissione in commercio meramente nazionale;

c) all'autorità competente dello Stato membro di riferimento, negli altri casi.

Qualora sia richiesta una raccomandazione all'Agenzia, come illustrato al primo comma, lettera a), quest'ultima consulta il gruppo di coordinamento se si prevede che la raccomandazione comporti una nuova classificazione della variazione.

Qualora sia richiesta una raccomandazione all'autorità competente dello Stato membro interessato o dello Stato membro di riferimento, come illustrato al primo comma, lettere b) e c), l'autorità pertinente consulta il gruppo di coordinamento e l'Agenzia, se si prevede che la raccomandazione comporti una nuova classificazione della variazione.

Le raccomandazioni sono coerenti con gli orientamenti di cui all'articolo 4, paragrafo 1. Esse sono formulate entro 60 giorni dal ricevimento della domanda e trasmesse al titolare, all'Agenzia e al gruppo di coordinamento.»;

b) al paragrafo 1 *bis*, il secondo comma è sostituito dal seguente:

«La raccomandazione di cui al primo comma è coerente con gli orientamenti di cui all'articolo 4, paragrafo 1. Essa è formulata entro 60 giorni dal ricevimento della domanda ed è trasmessa al titolare, all'Agenzia e alle autorità competenti di tutti gli Stati membri.»;

c) è aggiunto il paragrafo 3 seguente:

«3. La raccomandazione di cui al paragrafo 1 che comporta una nuova classificazione della variazione è regolarmente integrata negli orientamenti di cui all'articolo 4, paragrafo 1, conformemente all'articolo 4, paragrafo 2, terzo comma.»;

7) è inserito il seguente articolo 6 *bis*:

«*Articolo 6 bis*

Ulteriori strumenti normativi

Per talune modifiche delle informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche di un medicinale, il titolare può basarsi su una serie di parametri di processo, attributi di qualità, protocolli o documenti di sintesi, previo accordo dell'autorità pertinente e fatte salve le condizioni indicate negli allegati e negli orientamenti di cui all'articolo 4, paragrafo 1, per quanto riguarda lo specifico strumento normativo.»;

8) all'articolo 7, paragrafo 2, la lettera a) è sostituita dalla seguente:

«a) se variazioni minori di tipo IA dei termini della stessa autorizzazione all'immissione in commercio sono notificate contemporaneamente, queste variazioni possono essere incluse tutte in un'unica notifica di cui all'articolo 8 o all'articolo 14;»;

9) è inserito il seguente articolo 7 *bis*:

«*Articolo 7 bis*

Superraggruppamento di variazioni

1. In deroga agli articoli 7 e 13 *quinquies*, il titolare può presentare un'unica notifica delle variazioni dei termini di più di un'autorizzazione all'immissione in commercio di cui ai capi II, II bis e III di proprietà dello stesso titolare se le stesse o più variazioni minori di tipo IA di cui all'articolo 8, all'articolo 13 *bis* o all'articolo 14 sono notificate contemporaneamente e rientrano in uno dei casi di superraggruppamento di variazioni elencati negli orientamenti di cui all'articolo 4, paragrafo 1 («superraggruppamento»).

2. La notifica unica di cui al paragrafo 1 è effettuata simultaneamente all'autorità di riferimento e a tutte le autorità pertinenti.»;

10) il titolo del capo II è sostituito dal seguente:

«CAPO II

VARIAZIONI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATE IN CONFORMITÀ DEL CAPO 4 DELLA DIRETTIVA 2001/83/CE»;

11) all'articolo 8, il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. Laddove sia apportata una variazione minore di tipo IA, il titolare presenta contemporaneamente a tutte le autorità pertinenti una notifica contenente gli elementi di cui all'allegato IV. Tale notifica è presentata entro 12 mesi dall'attuazione della variazione come aggiornamento annuale per tutte le variazioni minori di tipo IA o come parte di un raggruppamento di variazioni a norma dell'articolo 7, paragrafo 2, primo comma, lettere b) e c), o come parte di un superraggruppamento di variazioni a norma dell'articolo 7 *bis*.

La notifica è presentata immediatamente dopo l'attuazione della variazione nel caso di variazioni minori che necessitano di una notifica immediata ai fini di un controllo continuo del medicinale interessato.

In deroga al primo comma, in casi giustificati, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento può accettare la presentazione immediata della notifica dopo l'attuazione della variazione.»;

12) l'articolo 10, paragrafo 2, è così modificato:

a) il secondo comma è sostituito dal seguente:

«L'autorità competente dello Stato membro di riferimento può ridurre il periodo di cui al primo comma in funzione dell'urgenza della questione o estenderlo a 90 giorni per le variazioni indicate nell'allegato V o per i raggruppamenti di variazioni di cui all'articolo 7, paragrafo 2, primo comma, lettera c).»;

b) il terzo comma è soppresso;

13) all'articolo 13, i paragrafi 1 e 2 sono sostituiti dai seguenti:

«1. Qualora il riconoscimento di una decisione a norma dell'articolo 10, paragrafo 4, o l'approvazione di un parere a norma dell'articolo 20, paragrafo 8, lettera b), non sia possibile a causa di un potenziale grave rischio per la salute pubblica, un'autorità pertinente chiede che la questione controversa sia immediatamente deferita al gruppo di coordinamento.

La parte in disaccordo fornisce una dichiarazione dettagliata degli elementi che motivano la propria posizione a tutti gli Stati membri interessati e al titolare.

2. In caso di questione controversa di cui al paragrafo 1 si applica l'articolo 29, paragrafi 3, 4 e 5, della direttiva 2001/83/CE.»;

14) all'articolo 13 *bis*, il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. Quando viene effettuata una variazione minore di tipo IA, il titolare presenta all'autorità competente una notifica contenente gli elementi di cui all'allegato IV. Tale notifica è presentata entro 12 mesi dall'attuazione della variazione come aggiornamento annuale per tutte le variazioni minori di tipo IA o come parte di un raggruppamento a norma dell'articolo 13 *quinquies*, paragrafo 2, primo comma, lettere b) e c), o come parte di un superraggruppamento di variazioni a norma dell'articolo 7 *bis*.

La notifica è presentata immediatamente dopo l'attuazione della variazione nel caso di variazioni minori che necessitano di una notifica immediata ai fini di un controllo continuo del medicinale interessato.

In deroga al primo comma, in casi giustificati, l'autorità competente dello Stato membro può accettare la presentazione immediata della notifica dopo l'attuazione della variazione.»;

15) all'articolo 13 *quater*, il paragrafo 2 è così modificato:

a) il secondo comma è sostituito dal seguente:

«L'autorità competente può ridurre il periodo di cui al primo comma in funzione dell'urgenza della questione o estenderlo a 90 giorni per le variazioni indicate nell'allegato V o per i raggruppamenti di variazioni di cui all'articolo 13 *quinquies*, paragrafo 2, primo comma, lettera c).»;

b) il terzo comma è soppresso;

16) all'articolo 14, il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. Laddove sia apportata una variazione minore di tipo IA, il titolare presenta all'Agenzia una notifica contenente gli elementi di cui all'allegato IV. Tale notifica è presentata entro 12 mesi dall'attuazione della variazione come aggiornamento annuale per tutte le variazioni minori di tipo IA o come parte di un raggruppamento a norma dell'articolo 7, paragrafo 2, primo comma, lettere b) e c), o come parte di un superraggruppamento di variazioni a norma dell'articolo 7 *bis*.

La notifica è presentata immediatamente dopo l'attuazione della variazione nel caso di variazioni minori che necessitano di una notifica immediata ai fini di un controllo continuo del medicinale interessato.

In deroga al primo comma, in casi giustificati, l'Agenzia può accettare la presentazione immediata della notifica della variazione.»;

17) l'articolo 16 è così modificato:

a) il paragrafo 2 è così modificato:

a) il secondo comma è sostituito dal seguente:

«L'Agenzia può ridurre il periodo di cui al primo comma in funzione dell'urgenza della questione o estenderlo a 90 giorni per le variazioni indicate nell'allegato V o per i raggruppamenti di variazioni di cui all'articolo 7, paragrafo 2, primo comma, lettera c).»;

b) il terzo comma è soppresso;

b) al paragrafo 4, il primo comma è sostituito dal seguente:

«Al parere relativo alla domanda valida si applica l'articolo 9, paragrafi 1 e 2, del regolamento (CE) n. 726/2004.»;

18) l'articolo 17 è così modificato:

a) al paragrafo 1, la lettera c) è sostituita dalla seguente:

«c) se il risultato della valutazione è favorevole e la variazione incide sui termini della decisione della Commissione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'Agenzia trasmette alla Commissione il suo parere, i motivi del parere e le versioni rivedute dei documenti di cui all'articolo 9, paragrafo 4, del regolamento (CE) n. 726/2004.»;

b) il paragrafo 2 è sostituito dal seguente:

«2. Nei casi indicati al paragrafo 1, lettera c), la Commissione, tenendo conto del parere dell'Agenzia ed entro i termini previsti all'articolo 23, paragrafo 1 *bis*, modifica se necessario la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il registro dell'Unione dei medicinali di cui all'articolo 13, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 è aggiornato di conseguenza.»;

19) l'articolo 18 è così modificato:

a) il titolo è sostituito dal seguente:

«**Vaccini antinfluenzali per uso umano e contro il coronavirus per uso umano**»;

b) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. In deroga all'articolo 16, la procedura di cui ai paragrafi da 2 a 6 del presente articolo si applica per l'esame delle variazioni riguardanti le modifiche apportate al principio attivo ai fini dell'aggiornamento annuale dei vaccini antinfluenzali per uso umano o dei vaccini contro il coronavirus per uso umano.

Per gli aggiornamenti annuali dei vaccini contro il coronavirus per uso umano tale procedura si applica solo dopo un annuncio pubblico dell'Agenzia. L'annuncio è pubblicato sul portale web dell'Agenzia e include il calendario di applicazione.»;

c) il paragrafo 4 è sostituito dal seguente:

«4. Entro 55 giorni dal ricevimento di una domanda valida, l'Agenzia adotta un parere al riguardo. Il parere dell'Agenzia sulla domanda è trasmesso al titolare. Se il parere è favorevole, l'Agenzia lo trasmette anche alla Commissione, insieme ai motivi del parere e alle versioni rivedute dei documenti indicati all'articolo 9, paragrafo 4, del regolamento (CE) n. 726/2004.»;

d) il paragrafo 6 è sostituito dal seguente:

«6. Tenendo conto del parere favorevole dell'Agenzia, la Commissione modifica se necessario la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il registro dell'Unione dei medicinali di cui all'articolo 13, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 è aggiornato di conseguenza.»;

20) l'articolo 20 è così modificato:

a) al paragrafo 1, la frase introduttiva è sostituita dalla seguente:

«In deroga all'articolo 7, paragrafo 1, e agli articoli 9, 10, 13 *ter*, 13 *quater*, 13 *quinquies*, 15 e 16, il titolare segue la procedura di condivisione del lavoro di cui ai paragrafi da 3 a 9 del presente articolo nei seguenti casi:»;

b) il paragrafo 2 è soppresso;

c) i paragrafi 4 e 5 sono sostituiti dai seguenti:

«4. L'autorità di riferimento formula un parere su una domanda valida di cui al paragrafo 3 entro un periodo corrispondente al periodo di valutazione del tipo di variazione più elevato incluso in seguito alla conferma del ricevimento di una domanda valida nel caso di variazioni minori di tipo IB o variazioni maggiori di tipo II.

5. L'autorità di riferimento può ridurre il periodo di cui al paragrafo 4 in funzione dell'urgenza della questione o estenderlo a 90 giorni per le variazioni di cui all'allegato V o per i raggruppamenti di variazioni di cui all'articolo 7, paragrafo 2, primo comma, lettera c), o all'articolo 13 *quinquies*, paragrafo 2, primo comma, lettera c).»;

d) al paragrafo 6, la lettera c) è sostituita dalla seguente:

«c) l'autorità di riferimento può prorogare a 90 giorni il periodo di cui al paragrafo 4.»;

e) il paragrafo 7 è sostituito dal seguente:

«7. Se l'autorità di riferimento è l'Agenzia, al parere di cui al paragrafo 4 si applica l'articolo 9, paragrafi 1 e 2, del regolamento (CE) n. 726/2004.

Il parere dell'Agenzia relativo alla domanda è trasmesso al titolare e agli Stati membri, insieme alla relazione di valutazione. Se il risultato della valutazione è favorevole e la variazione incide sui termini di una decisione della Commissione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'Agenzia trasmette anche alla Commissione il suo parere, i motivi del parere e le versioni rivedute dei documenti di cui all'articolo 9, paragrafo 4, del regolamento (CE) n. 726/2004.

Se l'Agenzia formula un parere favorevole, si applica quanto segue:

a) se il parere raccomanda la variazione dei termini di una decisione della Commissione relativa al rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, la Commissione modifica di conseguenza la decisione tenendo conto del parere definitivo ed entro i termini previsti all'articolo 23, paragrafo 1 *bis*, a condizione che siano state ricevute le versioni rivedute dei documenti di cui all'articolo 9, paragrafo 4, del regolamento (CE) n. 726/2004. Il registro dell'Unione dei medicinali di cui all'articolo 13, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 è aggiornato di conseguenza;

b) gli Stati membri interessati approvano il parere definitivo dell'Agenzia entro 60 giorni dal suo ricevimento, ne informano l'Agenzia e, se necessario, modificano di conseguenza le relative autorizzazioni all'immissione in commercio, a condizione che siano stati trasmessi agli Stati membri interessati i documenti necessari alla modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.»;

f) è aggiunto il paragrafo 11 seguente:

«11. In casi giustificati, conformemente agli orientamenti di cui all'articolo 4, paragrafo 1, previa approvazione delle autorità competenti degli Stati membri e dell'Agenzia, il titolare può scegliere di seguire la procedura di condivisione del lavoro di cui ai paragrafi da 3 a 9 per le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui ai capi II, II bis e III, se una variazione minore di tipo IB, una variazione maggiore di tipo II, o un gruppo di variazioni in cui almeno una delle variazioni è una variazione minore di tipo IB o una variazione maggiore di tipo II che non contiene alcuna estensione, si riferisce a più autorizzazioni all'immissione in commercio di proprietà di più titolari in più di uno Stato membro.»;

21) L'articolo 21 è sostituito dal seguente:

«*Articolo 21*

Emergenze di sanità pubblica

1. In deroga ai capi I, II, II bis e III, se un'emergenza di sanità pubblica a livello dell'Unione è riconosciuta dalla Commissione a norma del regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio (*), le autorità pertinenti o, nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la Commissione possono, in assenza di alcuni dati farmaceutici, non clinici o clinici, accettare in via eccezionale e provvisoria una variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino per uso umano relativo all'agente patogeno all'origine dell'emergenza di sanità pubblica.

2. L'autorità pertinente può chiedere al titolare di presentare informazioni supplementari per completare la propria valutazione entro un termine da essa stabilito.

3. Le variazioni possono essere approvate a norma del paragrafo 1 solo se il rapporto rischio/beneficio del medicinale è favorevole.

4. Se una variazione è approvata a norma del paragrafo 1, il titolare presenta i dati farmaceutici, clinici e non clinici mancanti entro un termine stabilito dall'autorità pertinente.

5. Nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, i dati mancanti e il termine per la presentazione o il termine di adempimento sono precisati nelle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Qualora l'autorizzazione all'immissione in commercio sia stata rilasciata conformemente all'articolo 14 *bis* del regolamento (CE) n. 726/2004, ciò può avvenire nell'ambito degli obblighi specifici di cui al paragrafo 4 di detto articolo.

_____

(*) Regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 novembre 2022, relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 1082/2013/UE (GU L 314 del 6.12.2022, pag. 26, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj).»;

(22) l'articolo 22 è così modificato:

a) al paragrafo 1, il primo comma è sostituito dal seguente:

«Se, nel caso di un rischio per la salute pubblica presentato da medicinali, il titolare adotta di propria iniziativa provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza, ne informa al più presto tutte le autorità pertinenti e, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, l'Agenzia.»;

b) il paragrafo 2 è sostituito dal seguente:

«2. Qualora si presenti un rischio per la salute pubblica nel caso di medicinali, le autorità pertinenti o, relativamente alle autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la Commissione possono imporre al titolare provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza.»;

23) all'articolo 23, paragrafo 1 *bis*, la lettera a) è così modificata:

a) i punti iv), v) e vii) sono soppressi;

b) il punto viii) è sostituito dal seguente:

«viii) altre variazioni di tipo II destinate ad apportare modifiche alla decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovute a una significativa preoccupazione per la salute pubblica;»;

c) è aggiunto il punto x) seguente:

«x) le variazioni relative alla sostituzione o all'aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una sequenza codificante o di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o sequenze codificanti di un vaccino per uso umano che ha il potenziale per affrontare emergenze di sanità pubblica;»;

24) all'articolo 23 *bis* è inserito il titolo seguente:

«**Conformità al piano di indagine pediatrica**»;

25) all'articolo 24, paragrafo 5, il secondo comma è sostituito dal seguente:

«In deroga al primo comma, i provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza e le variazioni che sono in relazione a questioni di sicurezza riguardanti autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del capo 4 della direttiva 2001/83/CE sono attuate entro un termine concordato dal titolare e dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento, in consultazione con le altre autorità pertinenti.»;

26) l'articolo 26 è soppresso;

27) gli allegati I, II e III sono modificati conformemente all'allegato I del presente regolamento;

28) l'allegato V è sostituito dal testo che figura nell'allegato II del presente regolamento.

Articolo 2

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere dal 1º gennaio 2025.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, l'11 marzo 2024

Per la Commissione
La presidente
Ursula VON DER LEYEN

ALLEGATO I

Gli allegati I, II e III del regolamento (CE) n. 1234/2008 sono così modificati:

1) l'allegato I è così modificato:

a) al punto 1, la lettera c) è sostituita dalla seguente:

«c) sostituzione di una sostanza biologica attiva con una avente struttura molecolare leggermente differente, qualora le caratteristiche di efficacia o di sicurezza non siano significativamente diverse, ad eccezione di:

— modifiche del principio attivo di un vaccino stagionale, prepandemico o pandemico contro l'influenza umana;

— sostituzione o, previo accordo delle autorità pertinenti, aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una sequenza codificante o di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o sequenze codificanti per un vaccino contro il coronavirus per uso umano;

— sostituzione o, previo accordo delle autorità pertinenti, aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una sequenza codificante o di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o sequenze codificanti per un vaccino per uso umano diverso dal vaccino antinfluenzale per uso umano o dal vaccino contro il coronavirus per uso umano che ha il potenziale per affrontare un'emergenza di sanità pubblica nell'Unione.»;

b) al punto 2, la lettera e) è sostituita dalla seguente:

«e) modifica o aggiunta di una nuova via di somministrazione (*).

_____

(*) Per la somministrazione parenterale è necessario distinguere tra intrarteriosa, endovenosa, intramuscolare, subcutanea e altre vie di somministrazione.»;

c) il punto 3 è soppresso;

2) l'allegato II è così modificato:

a) il punto 1 è così modificato:

i) la lettera f) è sostituita dalla seguente:

«f) le variazioni relative all'inasprimento dei limiti delle specifiche, qualora la modifica non sia una conseguenza di un impegno preso nelle valutazioni precedenti di rivedere i limiti delle specifiche e non sia il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione;»;

ii) è aggiunta la lettera g) seguente:

«g) le variazioni relative a modifiche di dispositivi medici che costituiscono parte integrante del medicinale o da utilizzare esclusivamente con il medicinale che non hanno alcun impatto sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale.»;

b) il punto 2 è così modificato:

i) la lettera e) è soppressa;

ii) la lettera f) è sostituita dalla seguente:

«f) le variazioni relative all'adozione di nuovi parametri di processo, qualora i parametri di processo siano stati definiti in conformità dei pertinenti orientamenti scientifici a livello europeo e internazionale;»;

iii) dopo la lettera f) è inserita la seguente lettera f bis):

«f bis) le variazioni relative all'adozione di un nuovo protocollo di gestione delle modifiche approvato a posteriori, qualora il protocollo sia stato definito in conformità dei pertinenti orientamenti scientifici a livello europeo e internazionale;»;

iv) le lettere g), h), i) e k) sono soppresse;

v) la lettera l) è sostituita dalla seguente:

«l) le variazioni relative alla sostituzione o, previo accordo delle autorità pertinenti, all'aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una sequenza codificante o di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o sequenze codificanti per un vaccino contro il coronavirus per uso umano;»;

vi) sono aggiunte le seguenti lettere m) e n):

«m) le variazioni relative alla sostituzione o, previo accordo delle autorità pertinenti, all'aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una sequenza codificante o di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o sequenze codificanti di un vaccino per uso umano che ha il potenziale per affrontare un'emergenza di sanità pubblica;

n) le variazioni relative a modifiche di dispositivi medici che costituiscono parte integrante del medicinale o da utilizzare esclusivamente con il medicinale che possono avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale.»;

3) l'allegato III è così modificato:

a) i punti 6, 7 e 8 sono sostituiti dai seguenti:

«6. Tutte le variazioni del raggruppamento si riferiscono a un progetto inteso a migliorare il processo di produzione e la qualità del medicinale in questione o i suoi principi attivi, comprese le relative modifiche di natura amministrativa.

7. Tutte le variazioni del raggruppamento sono costituite da modifiche che incidono sulla qualità del vaccino antinfluenzale per uso umano o del vaccino contro il coronavirus per uso umano.

8. Tutte le variazioni del raggruppamento sono costituite da modifiche del sistema di farmacovigilanza di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i bis), della direttiva 2001/83/CE.»;

b) il punto 13 è soppresso;

c) il punto 14 è sostituito dal seguente:

«14. Tutte le variazioni del raggruppamento sono conseguenti a una procedura specifica o a una condizione espletata a norma dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento (CE) n. 726/2004 o dell'articolo 22 della direttiva 2001/83/CE.».

ALLEGATO II

«

ALLEGATO V

Variazioni riguardanti modifiche o aggiunte alle indicazioni terapeutiche.».