



2024/1701

17.6.2024

REGULAMENTO DELEGADO (UE) 2024/1701 DA COMISSÃO

de 11 de março de 2024

que altera o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 no que diz respeito à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 23.º-B, n.º 2-A,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos da União de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e que cria uma Agência Europeia de Medicamentos ⁽²⁾, nomeadamente o artigo 16.º-A, n.º 3,

Considerando o seguinte:

- (1) O quadro jurídico da União relativo às alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado está estabelecido no Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão ⁽³⁾. Tendo em conta a experiência prática de aplicação desse regulamento, afigura-se adequado proceder à sua revisão, a fim de estabelecer um quadro jurídico mais simples, claro e flexível, preservando o mesmo nível de proteção da saúde pública.
- (2) Convém, por conseguinte, adaptar os procedimentos previstos no Regulamento (CE) n.º 1234/2008 sem alterar os princípios gerais que servem de base a esses procedimentos.
- (3) A fim de alcançar ganhos de eficiência e reduzir os encargos administrativos para a indústria farmacêutica e de utilizar melhor os recursos das autoridades competentes, o quadro jurídico existente deve ser simplificado e racionalizado, assegurando as mesmas normas de qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos.
- (4) A fim de ter continuamente em conta o progresso científico e técnico e de assegurar procedimentos racionalizados de alteração, as orientações de classificação poderão ter de ser atualizadas com maior frequência com base nestes conhecimentos. Para o efeito, a Agência deve apresentar recomendações anuais sobre alterações não previstas e eventuais atualizações a integrar nas orientações e a publicar na sua versão eletrónica, no sítio Web da Comissão.
- (5) Em determinados casos, já é possível agrupar várias alterações num pedido único. No entanto, a experiência prática e os conhecimentos adquiridos com o procedimento de partilha de trabalho mostraram que o agrupamento das alterações poderia ser alargado para permitir uma maior flexibilidade e uma maior harmonização. Por conseguinte, deve ser introduzida a apresentação num pedido único de alterações dos termos de várias autorizações de introdução no mercado («superagrupamento de alterações»), a fim de permitir que os titulares de autorizações de introdução no mercado incluam a sua autorização de introdução no mercado exclusivamente nacional no superagrupamento de alterações e harmonizem as suas autorizações de introdução no mercado exclusivamente nacionais em diferentes Estados-Membros.

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

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

⁽³⁾ Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários (JO L 334 de 12.12.2008, p. 7, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>).

- (6) O procedimento de partilha de trabalho relativo às alterações já permite neste momento a apresentação de um pedido único de alterações aos termos de várias autorizações de introdução no mercado do mesmo titular. A fim de evitar a duplicação de esforços na avaliação das alterações, as autoridades competentes deverão poder tratar todas as alterações adequadas no âmbito do procedimento de partilha de trabalho.
- (7) Os progressos científicos e tecnológicos e décadas de experiência no fabrico de medicamentos biológicos permitem a aplicação de uma abordagem baseada nos riscos para as modificações de qualidade relacionadas com esses medicamentos biológicos. Por conseguinte, é conveniente adaptar a abordagem de classificação de algumas das modificações de qualidade relacionadas com os medicamentos biológicos como alterações maiores, por defeito. Esta medida aplicar-se-á a todos os medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos de terapia avançada.
- (8) Com base na experiência adquirida com a pandemia de COVID-19 e nas adaptações dos sistemas de alteração efetuadas para assegurar a eficácia contínua das vacinas, modificando a sua composição de modo a proteger contra estirpes novas ou múltiplas variantes no contexto dessa pandemia ou noutros contextos, devem ser introduzidas possibilidades semelhantes de modificar a composição de outras vacinas, a fim de fazer face a situações de emergência de saúde pública.
- (9) Em consonância com a abordagem adotada para as vacinas contra a gripe humana, as atualizações das vacinas contra o coronavírus humano devem ser racionalizadas na ausência de situações de emergência de saúde pública. Assim, também a análise das alterações no que diz respeito às modificações da substância ativa para efeitos da atualização anual de uma vacina contra o coronavírus humano deve seguir as mesmas regras que as vacinas contra a gripe, sempre que a Agência o considere necessário do ponto de vista da saúde pública e tendo em conta as abordagens globais das atualizações das vacinas contra o coronavírus humano.
- (10) É necessário ter em conta a evolução resultante dos esforços para alinhar, a nível internacional, a gestão do ciclo de vida dos medicamentos, especialmente no contexto da Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano. Tal pode ser apoiado pela utilização de instrumentos regulamentares adicionais, tais como protocolos de gestão de modificações após a aprovação.
- (11) O Regulamento (EU) 2019/5 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽⁴⁾ transferiu para a Diretiva 2001/83/CE e para o Regulamento (CE) n.º 726/2004 determinados elementos essenciais do sistema de análise dos pedidos de alteração, previsto no Regulamento (CE) n.º 1234/2008. A Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 conferem à Comissão uma delegação de poderes para complementar esses elementos essenciais, estabelecendo outros elementos necessários, e para adaptar o sistema de análise dos pedidos de alteração ao progresso técnico e científico. A fim de evitar duplicações, é conveniente suprimir esses elementos do Regulamento (CE) n.º 1234/2008. Tendo em conta as modificações introduzidas pelo Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽⁵⁾, que estabelece que o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 deve deixar de se aplicar aos medicamentos veterinários, quaisquer referências a medicamentos veterinários devem ser suprimidas do Regulamento (CE) n.º 1234/2008.
- (12) Deve ser estabelecido um período transitório para que todas as partes interessadas, em especial as autoridades competentes dos Estados-Membros e a indústria farmacêutica, disponham de tempo para se adaptarem ao novo quadro jurídico.
- (13) O Regulamento (CE) n.º 1234/2008 deve, por conseguinte, ser alterado em conformidade,

⁽⁴⁾ Regulamento (EU) 2019/5 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, que altera o Regulamento (CE) n.º 726/2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, o Regulamento (CE) n.º 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (JO L 4 de 7.1.2019, p. 24, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/5/oj>).

⁽⁵⁾ Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE (JO L 4 de 7.1.2019, p. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>).

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

O Regulamento (CE) n.º 1234/2008 é alterado do seguinte modo:

- 1) O título passa a ter a seguinte redação:

«Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano.»
- 2) O artigo 1.º é alterado do seguinte modo:
 - a) O n.º 1 passa a ter a seguinte redação:

«1. O presente regulamento estabelece as disposições relativas à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano concedidas em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 726/2004 ou a Diretiva 2001/83/CE.»;
 - b) O n.º 3 passa a ter a seguinte redação:

«3. O capítulo II aplica-se exclusivamente às alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas em conformidade com o capítulo 4 da Diretiva 2001/83/CE.».
- 3) O artigo 2.º é alterado do seguinte modo:
 - a) O próémio passa a ter a seguinte redação:

«Para efeitos do presente regulamento, são aplicáveis as definições constantes do artigo 1.º da Diretiva 2001/83/CE.

São igualmente aplicáveis as seguintes definições:»;
 - b) É suprimido o n.º 1;
 - c) É inserido o seguinte n.º 6-A:

«6-A. “Autoridade de referência”:

 - a) A Agência, se pelo menos uma das autorizações de introdução no mercado em causa for uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado;
 - b) A autoridade competente do Estado-Membro escolhida pelo titular, se essa autoridade competente aceitar atuar como autoridade de referência, ou escolhida pelo grupo de coordenação referido no artigo 27.º da Diretiva 2001/83/CE, se nenhuma das autoridades competentes dos Estados-Membros concordar em atuar como autoridade de referência, nos restantes casos»;
- 4) No artigo 3.º, n.º 3, a alínea b) passa a ter a seguinte redação:

«b) Sempre que a autoridade competente do Estado-Membro de referência previsto no artigo 28.º da Diretiva 2001/83/CE (“Estado-Membro de referência”), em consulta com os outros Estados-Membros em causa, ou a Agência, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, ou a autoridade competente, no caso de uma autorização de introdução do mercado exclusivamente nacional, determine, na sequência da avaliação da validade de uma notificação em conformidade com o disposto no artigo 9.º, n.º 1, no artigo 13.º-B, n.º 1, ou no artigo 15.º, n.º 1, do presente regulamento, e tendo em conta as recomendações formuladas nos termos do artigo 5.º, que a alteração pode ter repercussões significativas na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento em questão.».
- 5) O artigo 4.º é alterado do seguinte modo:
 - a) Ao n.º 2 são aditados os segundo e terceiro parágrafos, com a seguinte redação:

«Em cooperação com as autoridades competentes dos Estados-Membros, a Agência apresenta à Comissão um relatório anual sobre as recomendações relativas às alterações não previstas referidas no artigo 5.º que resultem numa nova classificação das alterações e fornece informações sobre as atualizações necessárias a incluir nas orientações a que se refere o n.º 1.

A Comissão toma em consideração o relatório, sem demora injustificada, e integra as novas classificações das alterações e as atualizações necessárias nas orientações.»;

b) É aditado o seguinte n.º 3:

«3. A Comissão poderá publicar a versão eletrónica das orientações no seu sítio Web. Essa versão eletrónica poderá incluir novas classificações das alterações e atualizações necessárias das orientações antes da atualização periódica, nos termos do n.º 2.»

6) O artigo 5.º é alterado do seguinte modo:

a) O n.º 1 passa a ter a seguinte redação:

«1. Antes da apresentação de um pedido de alteração cuja classificação esteja omissa no presente regulamento, um titular pode solicitar uma recomendação sobre a classificação da alteração do seguinte modo:

- a) À Agência, quando a alteração se referir a uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004;
- b) À autoridade competente do Estado-Membro em causa, quando a alteração se referir a uma autorização de introdução do mercado exclusivamente nacional;
- c) À autoridade competente do Estado-Membro de referência, nos restantes casos.

Caso seja solicitada uma recomendação à Agência nos termos do primeiro parágrafo, alínea a), esta consulta o grupo de coordenação caso se preveja que a recomendação resulte numa nova classificação da alteração.

Caso seja solicitada uma recomendação à autoridade competente do Estado-Membro em causa ou do Estado-Membro de referência, tal como previsto no primeiro parágrafo, alíneas b) e c), a autoridade competente consulta o grupo de coordenação e a Agência, caso se preveja que a recomendação resulte numa nova classificação da alteração.

A recomendação deve respeitar as orientações previstas no artigo 4.º, n.º 1. É formulada no prazo de 60 dias após a receção do pedido e transmitida ao titular, à Agência e ao grupo de coordenação.»

b) No n.º 1.-A, o segundo parágrafo passa a ter a seguinte redação:

«A recomendação referida no primeiro parágrafo deve respeitar as orientações previstas no artigo 4.º, n.º 1. É formulada no prazo de 60 dias após a receção do pedido e transmitida ao titular, à Agência e às autoridades competentes de todos os Estados-Membros.»

c) É aditado o seguinte n.º 3:

«3. A recomendação referida no n.º 1, que resulta numa nova classificação da alteração, é periodicamente integrada nas orientações referidas no artigo 4.º, n.º 1, em conformidade com o artigo 4.º, n.º 2, terceiro parágrafo.»

7) É inserido o seguinte artigo 6.º-A:

«Artigo 6.º-A

Instrumentos regulamentares adicionais

Para determinadas modificações das informações químicas, farmacêuticas e biológicas de um medicamento, o titular pode basear-se numa série de parâmetros do processo, atributos de qualidade, protocolos ou documentos de resumo, mediante acordo da autoridade competente e sob reserva das condições referidas nos anexos e nas orientações a que se refere o artigo 4.º, n.º 1, no que diz respeito ao instrumento regulamentar específico.»

8) No artigo 7.º, n.º 2, a alínea a) passa a ter a seguinte redação:

«a) Quando forem notificadas, ao mesmo tempo, uma ou mais alterações menores de tipo IA dos termos das mesmas autorizações de introdução no mercado, uma única notificação, feita nos termos do artigo 8.º ou 14.º, pode contemplar todas essas alterações.»

- 9) É inserido o seguinte artigo 7.º-A:

«Artigo 7.º-A

Superagrupamento de variações

1. Em derrogação dos artigos 7.º e 13.º-D, o titular pode apresentar uma única notificação de alterações dos termos de mais de uma das autorizações de introdução no mercado referida nos capítulos II, II-A e III do mesmo titular, se a mesma ou várias alterações menores de tipo IA referidas no artigo 8.º, no artigo 13.º-A ou no artigo 14.º forem notificadas ao mesmo tempo e forem abrangidas por um dos casos de superagrupamento de alterações enumerados nas orientações referidas no artigo 4.º, n.º 1 (“superagrupamento”).

2. A notificação única a que se refere o n.º 1 é apresentada simultaneamente à autoridade de referência e a todas as autoridades competentes.».

- 10) O título do capítulo II passa a ter a seguinte redação:

«CAPÍTULO II

ALTERAÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONCEDIDAS EM CONFORMIDADE COM O CAPÍTULO 4 DA DIRETIVA 2001/83/CE».

- 11) No artigo 8.º, o n.º 1 passa a ter a seguinte redação:

«1. Caso se proceda a uma alteração menor de tipo IA, o titular envia, em simultâneo, a todas as autoridades competentes uma notificação com os elementos enumerados no anexo IV. Essa notificação é enviada no prazo de 12 meses após a execução da alteração como atualização anual para todas as alterações menores de tipo IA ou como parte de um agrupamento de alterações em conformidade com o artigo 7.º, n.º 2, primeiro parágrafo, alíneas b) e c), ou como parte de um superagrupamento de alterações em conformidade com o artigo 7.º-A.

A notificação é enviada imediatamente após a execução da alteração no caso de alterações menores que exijam uma notificação imediata para efeitos do controlo permanente do medicamento em questão.

Em derrogação do primeiro parágrafo, nos casos em que se justifique, a autoridade competente do Estado-Membro de referência pode aceitar a apresentação imediata da notificação após a execução da alteração.».

- 12) O artigo 10.º, n.º 2, é alterado do seguinte modo:

- a) O segundo parágrafo passa a ter a seguinte redação:

«A autoridade competente do Estado-Membro de referência pode reduzir o prazo referido no primeiro parágrafo, tendo em conta a urgência do caso, ou alargá-lo a 90 dias, caso se trate de alterações enumeradas no anexo V ou de um agrupamento de alterações em conformidade com o artigo 7.º, n.º 2, primeiro parágrafo, alínea c).»;

- b) É suprimido o terceiro parágrafo.

- 13) No artigo 13.º, os n.ºs 1 e 2 passam a ter a seguinte redação:

«1. Nos casos em que não seja possível reconhecer uma decisão, em conformidade com o artigo 10.º, n.º 4, ou a aprovação de um parecer, em conformidade com o artigo 20.º, n.º 8, alínea b), devido a um potencial risco grave para a saúde pública, uma autoridade competente solicita que a questão objeto de discordância seja comunicada sem demora ao grupo de coordenação.

A parte discordante expõe detalhadamente os fundamentos da sua posição a todos os Estados-Membros em causa e ao titular.

2. Às questões objeto de divergência referidas no n.º 1 aplica-se o artigo 29.º, n.ºs 3, 4 e 5, da Diretiva 2001/83/CE.».

- 14) No artigo 13.º-A, o n.º 1 passa a ter a seguinte redação:

«1. Sempre que se proceder a uma alteração menor de tipo IA, o titular envia à autoridade competente uma notificação com os elementos enumerados no anexo IV. Essa notificação é enviada no prazo de 12 meses após a execução da alteração como atualização anual para todas as alterações menores de tipo IA ou como parte de um agrupamento em conformidade com o artigo 13.º-D, n.º 2, primeiro parágrafo, alíneas b) e c), ou como parte de um superagrupamento de alterações em conformidade com o artigo 7.º-A.

A notificação é enviada imediatamente após a execução da alteração no caso de alterações menores que exijam uma notificação imediata para efeitos do controlo permanente do medicamento em questão.

Em derrogação do primeiro parágrafo, nos casos em que se justifique, a autoridade competente do Estado-Membro pode aceitar a apresentação imediata da notificação após a execução da alteração.».

15) No artigo 13.º-C, o n.º 2 é alterado do seguinte modo:

a) O segundo parágrafo passa a ter a seguinte redação:

«A autoridade competente pode reduzir o prazo referido no primeiro parágrafo, tendo em conta a urgência do caso, ou alargá-lo a 90 dias, caso se trate de alterações enumeradas no anexo V ou de um agrupamento de alterações em conformidade com o artigo 13.º-D, n.º 2, primeiro parágrafo, alínea c).»;

b) É suprimido o terceiro parágrafo.

16) No artigo 14.º, o n.º 1 passa a ter a seguinte redação:

«1. Caso se proceda a uma alteração menor de tipo IA, o titular envia à Agência uma notificação com os elementos enumerados no anexo IV. Essa notificação é enviada no prazo de 12 meses após a execução da alteração como atualização anual para todas as alterações menores de tipo IA ou como parte de um agrupamento em conformidade com o artigo 7.º, n.º 2, primeiro parágrafo, alíneas b) e c), ou como parte de um superagrupamento de alterações em conformidade com o artigo 7.º-A.

A notificação é enviada imediatamente após a execução da alteração no caso de alterações menores que exijam uma notificação imediata para efeitos do controlo permanente do medicamento em questão.

Em derrogação do primeiro parágrafo, nos casos em que se justifique, a Agência pode aceitar a apresentação imediata da notificação da alteração.».

17) O artigo 16.º é alterado do seguinte modo:

a) O n.º 2 é alterado do seguinte modo:

a) O segundo parágrafo passa a ter a seguinte redação:

«A Agência pode reduzir o prazo referido no primeiro parágrafo, tendo em conta a urgência do caso, ou alargá-lo a 90 dias, caso se trate de alterações enumeradas no anexo V ou de um agrupamento de alterações em conformidade com o artigo 7.º, n.º 2, primeiro parágrafo, alínea c).»;

b) É suprimido o terceiro parágrafo;

b) No n.º 4, o primeiro parágrafo passa a ter a seguinte redação:

«Ao parecer relativo ao pedido válido aplica-se o artigo 9.º, n.ºs 1 e 2, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.».

18) O artigo 17.º é alterado do seguinte modo:

a) No n.º 1, a alínea c), passa a ter a seguinte redação:

«c) Se o resultado da avaliação for favorável e a alteração afetar os termos da decisão da Comissão que concede a autorização de introdução no mercado, a Agência transmite à Comissão o seu parecer e os fundamentos, bem como as versões revistas dos documentos previstos no artigo 9.º, n.º 4, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.»;

b) O n.º 2 passa a ter a seguinte redação:

«2. Nos casos identificados no n.º 1, alínea c), a Comissão, tendo em conta o parecer da Agência e dentro do prazo previsto no artigo 23.º, n.º 1-A, modifica, se necessário, a decisão que concede a autorização de introdução no mercado. O registo de medicamentos da União previsto no artigo 13.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 deve ser atualizado em conformidade.».

19) O artigo 18.º é alterado do seguinte modo:

a) O título passa a ter a seguinte redação:

«Vacinas contra a gripe humana e vacinas contra o coronavírus humano»;

b) O n.º 1 passa a ter a seguinte redação:

«1. Em derrogação ao artigo 16.º, o procedimento previsto nos n.ºs 2 a 6 do presente artigo é aplicável à análise das alterações relativas a modificações da substância ativa para efeitos da atualização anual de uma vacina contra a gripe humana ou de uma vacina contra o coronavírus humano.

Relativamente às atualizações anuais das vacinas contra o coronavírus humano, esse procedimento só é aplicável após um anúncio público da Agência. O anúncio é publicado no portal Web da Agência e inclui o prazo para a apresentação de pedidos.»;

c) O n.º 4 passa a ter a seguinte redação:

«4. No prazo de 55 dias após a data de receção de um pedido válido, a Agência adota um parecer. O parecer da Agência relativamente ao pedido é transmitido ao titular. Se o parecer da Agência for favorável, a Agência transmite igualmente à Comissão o seu parecer e os fundamentos, bem como as versões revistas dos documentos previstos no artigo 9.º, n.º 4, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.»;

d) O n.º 6 passa a ter a seguinte redação:

«6. A Comissão, tendo em conta o parecer favorável da Agência, modifica, se necessário, a decisão que concede a autorização de introdução no mercado. O registo de medicamentos da União previsto no artigo 13.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 deve ser atualizado em conformidade.».

20) O artigo 20.º é alterado do seguinte modo:

a) No n.º 1, o proémio passa a ter a seguinte redação:

«Em derrogação ao artigo 7.º, n.º 1, e aos artigos 9.º, 10.º, 13.º-B, 13.º-C, 13.º-D, 15.º e 16.º, o titular deve seguir o procedimento de partilha de trabalho previsto nos n.ºs 3 a 9 do presente artigo, nos seguintes casos»;

b) É suprimido o n.º 2;

c) Os n.ºs 4 e 5 passam a ter a seguinte redação:

«4. A autoridade de referência emite um parecer relativo ao pedido válido referido no n.º 3, num prazo correspondente ao período de avaliação do tipo de alteração mais elevado incluído após acusar a receção de um pedido válido, no caso de alterações menores de tipo IB ou alterações maiores de tipo II.

5. A autoridade de referência pode reduzir o prazo referido no n.º 4 tendo em conta a urgência do caso, ou alargá-lo a 90 dias, caso se trate de alterações enumeradas no anexo V ou de um agrupamento de alterações em conformidade com o artigo 7.º, n.º 2, primeiro parágrafo, alínea c), ou o artigo 13.º-D, n.º 2, primeiro parágrafo, alínea c).»;

d) No n.º 6, a alínea c), passa a ter a seguinte redação:

«c) O período previsto no n.º 4 pode ser alargado a 90 dias pela autoridade de referência.»;

e) O n.º 7 passa a ter a seguinte redação:

«7. Se a Agência for a autoridade de referência, o artigo 9.º, n.ºs 1 e 2, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 é aplicável ao parecer referido no n.º 4.

O parecer da Agência relativamente ao pedido é transmitido ao titular e aos Estados-Membros, juntamente com o relatório de avaliação. Se o resultado da avaliação for favorável e a alteração afetar os termos da decisão da Comissão que concede a autorização de introdução no mercado, a Agência transmite igualmente à Comissão o seu parecer e os fundamentos, bem como as versões revistas dos documentos previstos no artigo 9.º, n.º 4, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Quando a Agência emitir um parecer favorável, aplica-se o seguinte:

- a) Caso o parecer recomende que se alterem os termos da decisão da Comissão que concede a autorização de introdução no mercado, a Comissão, tendo em conta o parecer final e dentro dos prazos previstos no artigo 23.º, n.º 1-A, modifica a decisão em conformidade, desde que tenham sido recebidas as versões revistas dos documentos previstos no artigo 9.º, n.º 4, do Regulamento (CE) n.º 726/2004. O registo de medicamentos da União previsto no artigo 13.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 deve ser atualizado em conformidade;
- b) No prazo de 60 dias após a receção do parecer final da Agência, os Estados-Membros em causa aprovam esse parecer final, informam do facto a Agência e modificam em conformidade, se for caso disso, as autorizações de introdução no mercado em causa, desde que tenham sido transmitidos aos Estados-Membros em causa os documentos necessários para modificar a autorização de introdução no mercado.»;

f) É aditado o seguinte n.º 11:

«11. Nos casos em que se justifique, em conformidade com as orientações referidas no artigo 4.º, n.º 1, e mediante acordo entre as autoridades competentes dos Estados-Membros e a Agência, o titular pode optar por seguir o procedimento de partilha de trabalho previsto nos n.ºs 3 a 9 para as autorizações de introdução no mercado referidas nos capítulos II, II-A e III, sempre que uma alteração menor de tipo IB, uma alteração maior de tipo II ou um grupo de alterações em que pelo menos uma das alterações seja uma alteração menor de tipo IB ou uma alteração maior de tipo II, que não contenha qualquer extensão, diga respeito a várias autorizações de introdução no mercado de vários titulares em mais de um Estado-Membro.».

21) O artigo 21.º passa a ter a seguinte redação:

«Artigo 21.º

Emergência de saúde pública

1. Em derrogação aos capítulos I, II, II-A e III, no caso uma emergência de saúde pública a nível da União, reconhecida pela Comissão nos termos do Regulamento (UE) 2022/2371 do Parlamento Europeu e do Conselho (*), quando existam determinados dados farmacêuticos, não clínicos ou clínicos em falta, as autoridades competentes ou, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão podem, a título excepcional e temporário, aceitar uma alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado de uma vacina para uso humano relacionada com o agente patogénico na origem da emergência de saúde pública.

2. A autoridade competente pode solicitar ao titular que forneça informações suplementares a fim de concluir a sua avaliação num prazo por ela fixado.

3. As alterações só podem ser aceites nos termos do n.º 1 se a relação benefício-risco do medicamento for favorável.

4. Quando uma alteração é aceite nos termos do n.º 1, o titular deve apresentar os dados farmacêuticos, não clínicos e clínicos em falta num prazo estabelecido pela autoridade competente.

5. No caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, os dados em falta e o prazo para a apresentação ou a conformidade são especificados nas condições da autorização de introdução no mercado. Se a autorização de introdução no mercado for concedida em conformidade com o artigo 14.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, tal pode processar-se no âmbito das obrigações específicas referidas no n.º 4 do referido artigo.

(*) Regulamento (UE) 2022/2371 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de novembro de 2022, relativo às ameaças transfronteiriças graves para a saúde e que revoga a Decisão n.º 1082/2013/UE (JO L 314 de 6.12.2022, p. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>).»;

22) O artigo 22.º é alterado do seguinte modo:

a) No n.º 1, o primeiro parágrafo passa a ter a seguinte redação:

«Se, em caso de risco para a saúde pública, no que diz respeito aos medicamentos, o titular adotar por sua própria iniciativa restrições urgentes de segurança, deve informar imediatamente desse facto todas as autoridades competentes e, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, deve também informar imediatamente a Agência.»;

- b) O n.º 2 passa a ter a seguinte redação:
- «2. Em caso de risco para a saúde pública, no que diz respeito aos medicamentos, as autoridades competentes ou, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão pode impor ao titular restrições urgentes de segurança.».
- 23) O artigo 23.º, n.º 1-A, alínea a), é alterado do seguinte modo:
- a) São suprimidas as subalíneas iv), v) e vii);
- b) A subalínea viii) passa a ter a seguinte redação:
- «viii) outras alterações de tipo II destinadas a executar modificações na decisão que concede a autorização de introdução no mercado devido a uma preocupação significativa de saúde pública.»;
- c) É aditada a seguinte alínea x):
- «x) Alterações relativas à substituição ou adição de um serótipo, estirpe, antigénio ou sequência codificante ou combinação de serótipos, estirpes, antigénios ou sequências codificantes de uma vacina para uso humano com potencial para dar resposta a uma emergência de saúde pública.».
- 24) No artigo 23.º-A é inserido o seguinte título:
- «Conformidade com o plano de investigação pediátrica».**
- 25) No artigo 24.º, n.º 5, o segundo parágrafo passa a ter a seguinte redação:
- «Em derrogação ao primeiro parágrafo, as restrições urgentes de segurança e alterações associadas a aspetos de segurança que digam respeito a autorizações de introdução no mercado concedidas em conformidade com o capítulo 4 da Diretiva 2001/83/CE são executadas num prazo aceite pelo titular e pela autoridade competente do Estado-Membro de referência, em consulta com as restantes autoridades competentes.».
- 26) É suprimido o artigo 26.º.
- 27) Os anexos I, II e III são alterados em conformidade com o anexo I do presente regulamento.
- 28) O anexo V é substituído pelo texto constante do anexo II do presente regulamento.

Artigo 2.º

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

É aplicável a partir de 1 de janeiro de 2025.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 11 de março de 2024.

Pela Comissão
A Presidente
Ursula VON DER LEYEN

ANEXO I

Os anexos I, II e III do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 são alterados do seguinte modo:

1) O anexo I é alterado do seguinte modo:

a) No ponto 1, a alínea c) passa a ter a seguinte redação:

«c) Substituição de uma substância ativa biológica por outra com uma estrutura molecular ligeiramente diferente em que as características de eficácia ou segurança não variem consideravelmente, exceto as seguintes:

- modificações da substância ativa de uma vacina sazonal, pré-pandémica ou pandémica contra a gripe humana,
- substituição ou, mediante acordo das autoridades competentes, adição de um serótipo, estirpe, antigénio ou sequência codificante ou combinação de serótipos, estirpes, antigénios ou sequências codificantes de uma vacina contra o coronavírus humano,
- substituição ou, mediante acordo das autoridades competentes, adição de um serótipo, estirpe, antigénio ou sequência codificante ou combinação de serótipos, estirpes, antigénios ou sequências codificantes de uma vacina para uso humano que não as vacinas contra a gripe humana ou contra o coronavírus humano, com potencial para dar resposta a uma emergência de saúde pública na União;»;

b) No ponto 2, a alínea e) passa a ter a seguinte redação:

«e) Modificação ou introdução de uma nova via de administração (*) .

(*) No que respeita à administração parentérica, importa distinguir entre as vias intra-arterial, intravenosa, intramuscular, subcutânea e outras.»;

c) É suprimido o ponto 3.

2) O anexo II é alterado do seguinte modo:

a) O ponto 1 é alterado do seguinte modo:

i) a alínea f) passa a ter a seguinte redação:

«f) Alterações relativas à aplicação de limites de especificação mais estritos, em que a modificação não resulte de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores, nem de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico;»;

ii) é aditada a seguinte alínea g):

«g) Alterações relacionadas com modificações a um dispositivo médico que é uma parte integrante ou que é utilizado exclusivamente com o medicamento e que não tenham impacto na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento.»;

b) O ponto 2 é alterado do seguinte modo:

i) é suprimida a alínea e),

ii) a alínea f) passa a ter a seguinte redação:

«f) Alterações relativas à introdução de um novo espaço de desenvolvimento, em que a criação do espaço de desenvolvimento tenha obedecido às orientações científicas europeias e internacionais aplicáveis;»;

iii) a seguir à alínea f), é inserida a seguinte alínea f-A):

«f-A) Alterações relativas à introdução de um protocolo de gestão de modificações após a aprovação, em que a criação do protocolo tenha obedecido às orientações científicas europeias e internacionais aplicáveis;»;

- iv) são suprimidas as alíneas g), h), i) e k),
 - v) a alínea l) passa a ter a seguinte redação:
 - «l) Alterações relativas à substituição ou, mediante acordo das autoridades competentes, adição de um serótipo, estirpe, antígeno ou sequência codificante ou combinação de serótipos, estirpes, antígenos ou sequências codificantes de uma vacina contra o coronavírus humano;»,
 - vi) são aditadas as seguintes alíneas m) e n):
 - «m) Alterações relativas à substituição ou, mediante acordo das autoridades competentes, adição de um serótipo, estirpe, antígeno ou sequência codificante ou combinação de serótipos, estirpes, antígenos ou sequências codificantes de uma vacina para uso humano com potencial para dar resposta a uma emergência de saúde pública;
 - n) Alterações relacionadas com modificações a um dispositivo médico que é uma parte integrante ou que é utilizado exclusivamente com o medicamento e que possam ter um impacto significativo na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento.».
- 3) O anexo III é alterado do seguinte modo:
- a) Os pontos 6, 7 e 8 passam a ter a seguinte redação:
 - «6. Todas as alterações no grupo dizem respeito a um projeto destinado a melhorar o processo de fabrico e a qualidade do medicamento em causa ou das suas substâncias ativas, incluindo as modificações administrativas associadas.
 - 7. Todas as alterações no grupo são modificações que afetam a qualidade de uma vacina pandémica contra a gripe humana ou contra o coronavírus.
 - 8. Todas as alterações no grupo são modificações do sistema de farmacovigilância previsto no artigo 8.º, n.º 3, alínea i-A), da Diretiva 2001/83/CE.»;
 - b) É suprimido o ponto 13;
 - c) O ponto 14 passa a ter a seguinte redação:
 - «14. Todas as alterações no grupo decorrem do cumprimento de um procedimento ou condição específicos previstos no artigo 14.º, n.º 8, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 ou no artigo 22.º da Diretiva 2001/83/CE.».

ANEXO II

«ANEXO V

Alterações relativas a uma modificação ou à introdução de novas indicações terapêuticas.»

.
