

**FRAMSELD REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR
(ESB) 2024/1701****2025/EES/17/34****frá 11. mars 2024****um breytingu á reglugerð (EB) nr. 1234/2008 að því er varðar athugun á breytingum
á skilmálum markaðsleyfa fyrir mannalyfjum (*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum ⁽¹⁾, einkum 2. mgr. a í 23. gr. b,með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 frá 31. mars 2004 um málsmeðferð Sambandsins við veitingu leyfa fyrir mannalyfjum og eftirlit með þeim lyfjum og um stofnun Lyfjastofnunar Evrópu ⁽²⁾, einkum 3. mgr. 16. gr. a,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- Mælt er fyrir um lagaramma í Sambandinu varðandi breytingar á skilmálum markaðsleyfa í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1234/2008 ⁽³⁾. Í ljósi fenginnar reynslu við beitingu þeirrar reglugerðar er rétt að endurskoða hana til að gera lagarammann einfaldari, skýrari og sveigjanlegri en tryggja um leið að lýðheilsa njóti jafnmikillar verndar og áður.
- Því ætti að aðlagða málsmeðferðarreglurnar sem mælt er fyrir um í reglugerð (EB) nr. 1234/2008 án þess þó að víkja frá þeim almennu meginreglum sem málsmeðferðarreglurnar byggjast á.
- Til að auka skilvirkni og draga úr stjórnsýslubyrði fyrir lyfjaiðnaðinn og til að nýta betur tilföng lögbærra yfirvalda ætti að einfalda og hagræða gildandi lagaramma og tryggja þar með sama gæða-, verkunar- og öryggisstig lyfja.
- Til að taka ávallt tillit til framfara á sviði tækni og vísinda og til að tryggja hagræddar málsmeðferðarreglur fyrir breytingar gæti þurft að uppfæra viðmiðunarreglur um flokkun oftár á grundvelli þessarar þekkingar. Í þeim tilgangi ætti Lyfjastofnun Evrópu að gefa árlegar ráðleggingar um ófyrirséðar breytingar ásamt öllum uppfærslum sem skulu færðar í viðmiðunarreglurnar og birtar í rafrænni útgáfu á vefsetri framkvæmdastjórnarinnar.
- Samflokkun breytinga í eina framlagningu er þegar möguleg í tilteknum tilvikum. Þó hefur fengin reynsla og þekking af málsmeðferð með verkaskiptingu sýnt að hægt væri að rýmka samflokkun breytinga til að veita meiri sveigjanleika og til að auka samræmingu. Þess vegna ætti að innleiða staka framlagningu á breytingum á skilmálum fleiri en eins markaðsleyfis (hér á eftir nefnd rýmkuð samflokkun breytinga) til að gera handhöfum markaðsleyfa kleift að færa markaðsleyfi þeirra samkvæmt landsbundinni ákvörðun í rýmkaða samflokkun breytinga og að samræma markaðsleyfi þeirra samkvæmt landsbundinni ákvörðun í mismunandi aðildarríkjum.

(*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjtið. ESB L, 2024/1701, 17.6.2024. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 18/2025 frá 7. febrúar 2025 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn (bíður birtingar).

(1) Stjtið. ESB L 311, 28.11.2001, bls. 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>.

(2) Stjtið. ESB L 136, 30.4.2004, bls. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>.

(3) Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1234/2008 frá 24. nóvember 2008 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa fyrir mannalyfjum og dýrallyfjum (Stjtið. ESB L 334, 12.12.2008, bls. 7, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>).

- 6) Málsmeðferð með verkaskiptingu varðandi breytingar býður þegar upp á staka framlagningu breytingu á skilmálum fleiri en eins markaðsleyfis sama leyfishafa. Til að koma í veg fyrir tvíverknað við mat á breytingum ættu lögbær yfirvöld að geta unnið úr öllum viðeigandi breytingum samkvæmt málsmeðferð með verkaskiptingu.
- 7) Framfarir í vísindum og tækni og áratuga reynsla við framleiðslu líffræðilegra lyfja gerir það kleift að beita áhættumiðaðri aðferð við breytingar á gæðum í tengslum við þau líffræðileg lyf. Því þykir rétt að aðlaga þá aðferð að flokka sumar þeirra breytinga á gæðum í tengslum við líffræðileg lyf sjálfgefið sem meiri háttar breytingar. Þetta mun gilda um öll líffræðileg lyf, þ.m.t. hátæknimeðferðarlyf.
- 8) Á grundvelli fenginnar reynslu af COVID-19-heimsfaraldrinum og aðlögunar á breytingakerfum sem hafa verið gerð til að tryggja áframhaldandi skilvirkni bóluefna með því að breyta samsetningu þeirra til að fá vernd gegn nýjum eða fleiri afbrigðastofnum í tengslum við heimsfaraldurinn eða annað ætti að innleiða svipaða möguleika til að gera breytingar á samsetningu annarra bóluefna til að bregðast við bráðri ógn við lýðheilsu.
- 9) Í samræmi við nálgunina sem er notuð varðandi bóluefni gegn influensu í mönnum ætti að einfalda uppfærslur á bóluefnum gegn kórónuveiru í mönnum utan bráðrar ógnar við lýðheilsu. Þannig ætti einnig athugun á breytingum að því er varðar breytingar á virku efni að því er varðar árlega uppfærslu á bóluefni gegn kórónuveiru í mönnum að fylgja sömu reglum og bóluefni gegn influensu þegar Lyfjastofnun Evrópu telur það vera nauðsynlegt með tilliti til lýðheilsu og tekur tillit til hnattrænna nálgana við uppfærslu á bóluefnum gegn kórónuveiru í mönnum.
- 10) Nauðsynlegt er að taka tillit til þróunar sem fylgir viðleitni til að samræma stjórnun lífsferils lyfja á alþjóðavettvangi, einkum í tengslum við alþjóðaráðstefnuna um samhæfingu tæknilegra krafna varðandi skráningu mannalyfja. Þetta má styðja með notkun viðbótartækja til reglusetningar, eins og aðferðarlýsingu fyrir breytingastjórnun eftir samþykki.
- 11) Með reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/5 ⁽⁴⁾ voru tiltekin kjarnaatriði í kerfinu til athugunar á umsóknum um breytingar, sem kveðið er á um í reglugerð (EB) nr. 1234/2008, færð í tilskipun 2001/83/EB og reglugerð (EB) nr. 726/2004. Með tilskipun 2001/83/EB og reglugerð (EB) nr. 726/2004 er framkvæmdastjórninni falið vald til að bæta frekar við þessi kjarnaatriði með því að mæla fyrir um nauðsynleg atriði og til að laga kerfið til athugunar á umsóknum um breytingar að framförum á sviði tækni og vísinda. Til að koma í vega fyrir tvítekningu þykir rétt að fella þau atriði brott úr reglugerð (EB) nr. 1234/2008. Í ljósi breytinga sem innleiddar voru með reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/6 ⁽⁵⁾, þar sem kveðið er á um að reglugerð (EB) nr. 1234/2008 gildi ekki lengur um dýralyf, ætti að fjarlægja allar vísanir í dýralyf úr reglugerð (EB) nr. 1234/2008.
- 12) Koma ætti á umbreytingartímabili til að gefa öllum hagsmunaaðilum, einkum lögbærum yfirvöldum aðildarríkja og lyfjaiðnaðinum, tíma til að laga sig að nýja lagarammanum.
- 13) Því ætti að breyta reglugerð (EB) nr. 1234/2008 til samræmis við það.

⁽⁴⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/5 frá 11. desember 2018 um breytingu á reglugerð (EB) nr. 726/2004 um málsmeðferð Bandalagsins við veitingu leyfa fyrir manna- og dýralyfjum og eftirlit með þeim lyfjum og um stofnun Lyfjastofnunar Evrópu, um breytingu á reglugerð (EB) nr. 1901/2006 um lyf fyrir börn og á tilskipun 2001/83/EB um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum (Stjtið. ESB L 4, 7.1.2019, bls. 24, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/5/oj>).

⁽⁵⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/6 frá 11. desember 2018 um dýralyf og um niðurfellingu á tilskipun 2001/82/EB (Stjtið. ESB L 4, 7.1.2019, bls. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>).

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Reglugerð (EB) nr. 1234/2008 er breytt sem hér segir:

1) Í stað titilsins kemur eftirfarandi:

„Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1234/2008 frá 24. nóvember 2008 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa fyrir mannalyfjum“.

2) Ákvæðum 1. gr. er breytt sem hér segir:

a) Í stað 1. mgr. kemur eftirfarandi:

„1. Í þessari reglugerð er mælt fyrir um ákvæði sem varða athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa fyrir mannalyf sem veitt eru í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004 eða tilskipun 2001/83/EB.“

b) Í stað 3. mgr. kemur eftirfarandi:

„3. Ákvæði II. kafla gilda einungis um breytingar á skilmálum markaðsleyfa sem veitt eru í samræmi við 4. kafla tilskipunar 2001/83/EB.“

3) Ákvæðum 2. gr. er breytt sem hér segir:

a) Í stað inngangsorðanna kemur eftirfarandi:

„Í þessari reglugerð gilda skilgreiningarnar í 1. gr. tilskipunar 2001/83/EB.

Jafnframt gilda eftirfarandi skilgreiningar:“.

b) Ákvæði 1. mgr. falla brott.

c) Eftirfarandi 6. mgr. a er bætt við:

„6a. „Tilvísunaryfirvald“:

a) Lyfjastofnun Evrópu þegar minnst eitt af markaðsleyfunum sem um er að ræða er markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun,

b) Í öðrum tilvikum lögbært yfirvald aðildarríkisins sem var valið af leyfishafa og samþykkt af því lögbæra yfirvaldi, eða valið af samræmingarhópnum sem um getur í 27. gr. tilskipunar 2001/83/EB ef ekkert lögbærra yfirvalda í aðildarríkjunum samþykkir að gegna hlutverki tilvísunaryfirvalds“.

4) Í stað b-liðar 3. mgr. 3. gr. kemur eftirfarandi:

„b) ef lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins, sem um getur í 28. gr. tilskipunar 2001/83/EB (hér á eftir nefnt tilvísunaraðildarríkið), í samráði við önnur hlutaðeigandi aðildarríki, eða Lyfjastofnun Evrópu ef um er að ræða markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun, eða lögbært yfirvald, ef um er að ræða eingöngu landsbundið markaðsleyfi, kemst að þeirri niðurstöðu, að loknu mati á gildi tilkynningar í samræmi við 1. mgr. 9. gr. eða 1. mgr. 13. gr. b eða 1. mgr. 15. gr. þessarar reglugerðar og að teknu tilliti til ráðlegginga sem eru veittar skv. 5. gr., að breytingin geti haft marktæk áhrif á gæði, öryggi eða verkun viðkomandi lyfs.“

5) Ákvæðum 4. gr. er breytt sem hér segir:

a) Eftirfarandi annarri og þriðju undirgrein er bætt við í 2. mgr.:

„Lyfjastofnun Evrópu skal, í samvinnu við lögbær yfirvöld aðildarríkja, gefa framkvæmdastjórninni árlega skýrslu um ráðleggingar um ófyrirséðar breytingar sem um getur í 5. gr. sem hafa í för með sér nýja flokkun breytinga og veita upplýsingar um nauðsynlegar uppfærslur sem færa á í viðmiðunarreglurnar sem um getur í 1. mgr.

Framkvæmdastjórnin skal án ástæðulausrar tafar athuga skýrsluna og fella nýja flokkun breytinga og nauðsynlegar uppfærslur inn í viðmiðunarreglurnar.“

b) Eftirfarandi 3. mgr. er bætt við:

„3. Framkvæmdastjórnin má birta rafræna útgáfu viðmiðunarreglnanna á vefsetri sínu. Þessi rafræna útgáfa getur innihaldið nýjar flokkanir breytinga og nauðsynlegar uppfærslur á viðmiðunarreglunum fyrir reglulega uppfærslu skv. 2. mgr.“

6) Ákvæðum 5. gr. er breytt sem hér segir:

a) Í stað 1. mgr. kemur eftirfarandi:

„1. Áður en breyting er lögð fram þar sem ekki er kveðið á um flokkun í þessari reglugerð getur leyfishafi óskað eftir ráðleggingum um flokkun breytingarinnar eins og hér segir:

a) frá Lyfjastofnun Evrópu, ef breytingin varðar markaðsleyfi sem veitt er samkvæmt reglugerð (EB) nr. 726/2004,

b) frá lögbæru yfirvaldi hlutaðeigandi aðildarríkis, ef breytingin varðar eingöngu markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun,

c) frá lögbæru yfirvaldi tilvísunaraðildarríkis í öðrum tilvikum.

Óski Lyfjastofnun Evrópu eftir ráðleggingum, eins og sett er fram í a-lið fyrstu undirgreinar, skal hún hafa samráð við samræmingarhópinn ef búist er við að ráðleggingarnar hafi í för með sér nýja flokkun breytingar.

Óski lögbært yfirvald hlutaðeigandi aðildarríkis eða tilvísunaraðildarríkis eftir ráðleggingum, eins og sett er fram í b- og c-lið fyrstu undirgreinar, skal viðkomandi yfirvald hafa samráð við samræmingarhópinn og Lyfjastofnun Evrópu ef búist er við að ráðleggingarnar hafi í för með sér nýja flokkun breytingar.

Ráðleggingarnar skulu vera í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem um getur í 1. mgr. 4. gr. Þær skulu veittar innan 60 daga frá viðtöku beiðninnar og sendar leyfishafa, Lyfjastofnun Evrópu og samræmingarhópnum.“

b) Í stað annarrar undirgreinar 1. mgr. a kemur eftirfarandi:

„Ráðleggingarnar, sem um getur í fyrstu undirgrein, skulu vera í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem um getur í 1. mgr. 4. gr. Þær skulu veittar innan 60 daga frá viðtöku beiðninnar og sendar leyfishafa, Lyfjastofnun Evrópu og lögbærum yfirvöldum allra aðildarríkja.“

c) Eftirfarandi 3. mgr. er bætt við:

„3. Ráðleggingarnar sem um getur í 1. mgr., sem leiða til nýrrar flokkunar á breytingu, skulu reglulega felldar inn í viðmiðunarreglurnar sem um getur í 1. mgr. 4. gr. í samræmi við þriðju undirgrein 2. mgr. 4. gr.“

7) Eftirfarandi 6. gr. a er bætt við:

„6. gr. a

Viðbótartæki til reglusetningar

Vegna tiltekinna breytinga á efnafræðilegum, lyfjafræðilegum og líffræðilegum upplýsingum um lyf getur leyfishafi reitt sig á nokkrar vinnslubreytur, gæðaeiginleika, aðferðarlýsingar eða samantektarskjöl eftir samþykki frá viðeigandi yfirvaldi og að uppfylltum þeim skilyrðum sem um getur í viðaukunum og viðmiðunarreglunum sem um getur í 1. mgr. 4. gr. að því er varðar sértæka tækið til reglusetningar.“

8) Í stað a-liðar 2. mgr. 7. gr. kemur eftirfarandi:

„a) ef minni háttar breytingar af tegund IA á skilmálum sama markaðsleyfis eru tilkynntar á sama tíma mega allar þessar breytingar falla undir eina tilkynningu eins og um getur í 8. eða 14. gr.“

- 9) Eftirfarandi 7. gr. a er bætt við:

„7. gr. a

Rýmkuð samflokkun breytinga

1. Þrátt fyrir 7. gr. og 13. gr. d er leyfishafa heimilt að leggja fram staka tilkynningu um breytingar á skilmálum fleiri en eins markaðsleyfis sama leyfishafa, sem um getur í II. kafla, II. kafla a og III. kafla, þar sem sama breytingin eða nokkrar minni háttar breytingar af tegund IA, sem um getur í 8. gr., 13. gr. a eða 14. gr., eru tilkynntar samtímis og falla undir eitt af tilvikunum af rýmkaðri samflokkun breytinga sem eru skráð í viðmiðunarreglunum sem um getur í 1. mgr. 4. gr. (hér á eftir nefnd rýmkuð samflokkun).

2. Stök tilkynning eins og um getur í 1. mgr. skal send samtímis tilvísunaryfirvaldinu og öllum viðeigandi yfirvöldum.“

- 10) Í stað fyrirsagnar II. kafla kemur eftirfarandi:

„II. KAFLI

BREYTINGAR Á MARKAÐSLEYFUM SEM VEITT ERU Í SAMRÆMI VIÐ 4. KAFLA TILSKIPUNAR 2001/83/EB“.

- 11) Í stað 1. mgr. 8. gr. kemur eftirfarandi:

„1. Ef minni háttar breyting af tegund IA er gerð skal leyfishafi senda öllum viðeigandi yfirvöldum tilkynningu samtímis með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka. Tilkynningin skal lögð fram innan 12 mánaða frá framkvæmd á breytingunni sem árleg uppfærsla varðandi allar minni háttar breytingar af tegund IA eða lögð fram sem hluti af samflokkun breytinga í samræmi við b- og c-lið fyrstu undirgreinar 2. mgr. 7. gr. sem hluti af rýmkaðri samflokkun breytinga í samræmi við 7. gr. a.

Tilkynningin skal lögð fram strax eftir framkvæmd á breytingu ef um er að ræða minni háttar breytingar sem krefjast tafarlausrar tilkynningar vegna áframhaldandi eftirlits með lyfinu sem um er að ræða.

Þrátt fyrir fyrstu undirgrein er lögbæru yfirvaldi tilvísunaraðildarríkisins í rökstuddum tilvikum heimilt að samþykkja tafarlausu framlagningu tilkynningarinnar eftir framkvæmd breytingarinnar.“

- 12) Ákvæðum 2. mgr. 10. gr. er breytt sem hér segir:

- a) Í stað annarrar undirgreinar kemur eftirfarandi:

„Lögbæru yfirvaldi tilvísunaraðildarríkis er heimilt að stytta frestinn, sem um getur í fyrstu undirgrein, ef málið er brýnt, eða lengja hann í 90 daga þegar um er að ræða breytingar sem eru tilgreindar í V. viðauka eða vegna samflokunar á breytingum í samræmi við c-lið fyrstu undirgreinar 2. mgr. 7. gr.“

- b) Þriðja undirgrein fellur brott.

- 13) Í stað 1. og 2. mgr. 13. gr. kemur eftirfarandi:

„1. Ef ekki er unnt að viðurkenna ákvörðun í samræmi við 4. mgr. 10. gr. eða samþykkja álit í samræmi við b-lið 8. mgr. 20. gr. af ástæðum sem varða áhættu sem hugsanlega er alvarleg fyrir lýðheilsu skal viðeigandi yfirvald óska eftir því að ágreiningnum verði þegar í stað vísað til samræmingarhópsins.

Aðili sem á í ágreiningi skal senda öllum hlutaðeigandi aðildarríkjum og leyfishafanum ítarlega yfirlýsingu varðandi ástæður fyrir afstöðu sinni.

2. Um efni ágreiningsins sem um getur í 1. mgr. gilda 3., 4. og 5. mgr. 29. gr. tilskipunar 2001/83/EB.“

- 14) Í stað 1. mgr. 13. gr. a kemur eftirfarandi:

„1. Ef minni háttar breyting af tegund IA er gerð skal leyfishafi senda lögbæru yfirvaldi tilkynningu með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka. Tilkynningin skal lögð fram innan 12 mánaða frá framkvæmd á breytingunni sem árleg uppfærsla varðandi allar minni háttar breytingar af tegund IA eða lögð fram sem hluti af samflokkun í samræmi við b- og c-lið fyrstu undirgreinar 2. mgr. 13. gr. d sem hluti af rýmkaðri samflokkun breytinga í samræmi við 7. gr. a.

Tilkynningin skal lögð fram strax eftir framkvæmd á breytingu ef um er að ræða minni háttar breytingar sem krefjast tafarlausrar tilkynningar vegna áframhaldandi eftirlits með lyfinu sem um er að ræða.

Þrátt fyrir fyrstu undirgrein er lögbæru yfirvaldi aðildarríkisins í rökstuddum tilvikum heimilt að samþykkja tafarlausa framlagningu tilkynningarinnar eftir framkvæmd breytingarinnar.“

15) Ákvæðum 2. mgr. 13. gr. c er breytt sem hér segir:

a) Í stað annarrar undirgreinar kemur eftirfarandi:

„Lögbæru yfirvaldi er heimilt að stytta frestinn, sem um getur í fyrstu undirgrein, ef málið er brýnt, eða lengja hann í 90 daga þegar um er að ræða breytingar sem eru tilgreindar í V. viðauka eða vegna samflokunar á breytingum í samræmi við c-lið fyrstu undirgreinar 2. mgr. 13. gr. d.“

b) Þriðja undirgrein fellur brott.

16) Í stað 1. mgr. 14. gr. kemur eftirfarandi:

„1. Ef gerð er minni háttar breyting af tegund IA skal leyfishafi senda Lyfjastofnun Evrópu tilkynningu með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka. Tilkynningin skal lögð fram innan 12 mánaða frá framkvæmd á breytingunni sem árleg uppfærsla varðandi allar minni háttar breytingar af tegund IA eða lögð fram sem hluti af samflokun í samræmi við b- og c-lið fyrstu undirgreinar 2. mgr. 7. gr. eða sem hluti af rýmkaðri samflokun breytinga í samræmi við 7. gr. a.

Tilkynningin skal lögð fram strax eftir framkvæmd á breytingu ef um er að ræða minni háttar breytingar sem krefjast tafarlausrar tilkynningar vegna áframhaldandi eftirlits með lyfinu sem um er að ræða.

Þrátt fyrir fyrstu undirgrein er Lyfjastofnun Evrópu í rökstuddum tilvikum heimilt að samþykkja tafarlausa framlagningu tilkynningarinnar um breytinguna.“

17) Ákvæðum 16. gr. er breytt sem hér segir:

a) Ákvæðum 2. mgr. er breytt sem hér segir:

a) Í stað annarrar undirgreinar kemur eftirfarandi:

„Lyfjastofnun Evrópu er heimilt að stytta frestinn, sem um getur í fyrstu undirgrein, ef málið er brýnt, eða lengja hann í 90 daga þegar um er að ræða breytingar sem eru tilgreindar í V. viðauka eða vegna samflokunar á breytingum í samræmi við c-lið fyrstu undirgreinar 2. mgr. 7. gr.“

b) Þriðja undirgrein fellur brott.

b) Í stað fyrstu undirgreinar 4. mgr. kemur eftirfarandi:

„Um álitid varðandi gildu umsóknina gilda 1. og 2. mgr. 9 gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.“

18) Ákvæðum 17. gr. er breytt sem hér segir:

a) Í stað c-liðar 1. mgr. kemur eftirfarandi:

„c) ef niðurstöður úr matinu eru jákvæðar og breytingin hefur áhrif á skilmála ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar sem veitir markaðsleyfið skal Lyfjastofnun Evrópu senda framkvæmdastjórninni álitid sitt ásamt rökstuðningi fyrir álitinu sem og endurskoðaðar útgáfur þeirra skjala sem sett eru fram í 4. mgr. 9. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.“

b) Í stað 2. mgr. kemur eftirfarandi:

„2. Í þeim tilvikum sem tilgreind eru í c-lið 1. mgr. skal framkvæmdastjórnin, með hliðsjón af álitu Lyfjastofnunar Evrópu og innan þess frests sem kveðið er á um í 1. mgr. a í 23. gr., breyta ákvörðuninni sem veitir markaðsleyfið, ef nauðsyn krefur. Skrá Sambandsins yfir lyf, sem kveðið er á um í 1. mgr. 13. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 skal uppfærð til samræmis við það.“

19) Ákvæðum 18. gr. er breytt sem hér segir:

a) Í stað titilsins kemur eftirfarandi:

„Bóluefni gegn influensu í mönnum og kórónuveiru í mönnum“.

b) Í stað 1. mgr. kemur eftirfarandi:

„1. Þrátt fyrir 16. gr. gildir málsmeðferðin, sem mælt er fyrir um í 2.–6. mgr. þessarar greinar, um athugun á breytingum sem varða breytingar á virku efni vegna árlegrar uppfærslu á bóluefnum gegn influensu í mönnum eða kórónuveiru í mönnum.“

Að því er varðar árlegar uppfærslur á bóluefnum gegn kórónuveiru í mönnum skal þessi málsmeðferð eingöngu gilda eftir opinbera tilkynningu frá Lyfjastofnun Evrópu. Birta skal tilkynninguna á vefgátt Lyfjastofnunar Evrópu og skal hún innihalda tímaramma fyrir beitingu.“

c) Í stað 4. mgr. kemur eftirfarandi:

„4. Innan 55 daga frá viðtöku gildrar umsóknar skal Lyfjastofnun Evrópu samþykkja álit. Senda skal álit Lyfjastofnunar Evrópu um umsóknina til leyfishafa. Ef álit Lyfjastofnunar Evrópu er jákvætt skal hún einnig senda það framkvæmdastjórninni ásamt rökstuðningi álitsins sem og endurskoðuðum útgáfum þeirra skjala sem sett eru fram í 4. mgr. 9. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.“

d) Í stað 6. mgr. kemur eftirfarandi:

„6. Með hliðsjón af jákvæðu álitu Lyfjastofnunar Evrópu skal framkvæmdastjórnin breyta ákvörðun um veitingu markaðsleyfis ef nauðsyn krefur. Skrá Sambandsins yfir lyf, sem kveðið er á um í 1. mgr. 13. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 skal uppfærð til samræmis við það.“

20) Ákvæðum 20. gr. er breytt sem hér segir:

a) Í stað inngangsorðanna í 1. mgr. kemur eftirfarandi:

„Þrátt fyrir 7. gr. (1. mgr.), 9. og 10. gr., 13. gr. b, 13. gr. c og 13. gr. d og 15. og 16. gr. skal leyfishafinn fylgja málsmeðferð með verkaskiptingu sem mælt er fyrir um í 3.–9. mgr. þessarar greinar í eftirfarandi tilvikum:“

b) Ákvæði 2. mgr. falla brott.

c) Í stað 4. og 5. mgr. kemur eftirfarandi:

„4. Tilvísunaryfirvaldið skal skila álitu um gilda umsókn eins og um getur í 3. mgr. innan þess frests sem samsvarar matstímabili fyrir hæst flokkaða tegund breytinga, þ.m.t. síðari staðfesting á móttöku gildrar umsóknar ef um er að ræða minni háttar breytingar af tegund IB eða meiri háttar breytingar af tegund II.“

5. Tilvísunaryfirvaldi er heimilt að stytta frestinn, sem um getur í 4. mgr., ef málið er brýnt, eða lengja hann í 90 daga þegar um er að ræða breytingar sem eru tilgreindar í V. viðauka eða vegna samflokknar á breytingum í samræmi c-lið fyrstu undirgreinar 2. mgr. 7. gr. eða c-lið fyrstu undirgreinar 2. mgr. 13. gr. d.“

d) Í stað c-liðar 6. mgr. kemur eftirfarandi:

„c) er tilvísunaryfirvaldinu heimilt að framlengja frestinn sem um getur í 4. mgr. í 90 daga.“

e) Í stað 7. mgr. kemur eftirfarandi:

„7. Ef Lyfjastofnun Evrópu er tilvísunaryfirvaldið gilda 1. og 2. mgr. 9. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 um álitid sem um getur í 4. mgr.“

Senda skal álit Lyfjastofnunar Evrópu um umsóknina til leyfishafa og aðildarríkjanna, ásamt matsskýrslunni. Ef niðurstöður úr matinu eru jákvæðar og breytingin hefur áhrif á skilmála ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar sem veitir markaðsleyfið skal Lyfjastofnun Evrópu senda framkvæmdastjórninni einnig álitid sitt ásamt rökstuðningi fyrir álitinu sem og endurskoðaðar útgáfur þeirra skjala sem sett eru fram í 4. mgr. 9. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

Birti Lyfjastofnun Evrópu jákvætt álit gildir eftirfarandi:

- a) ef í álitinu er mælt með breytingu á skilmálum ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar um veitingu markaðsleyfisins skal framkvæmdastjórnin, með hliðsjón af lokaálitinu og innan þeirra tímamarka sem kveðið er á um í 1. mgr. a í 23. gr., breyta ákvörðuninni til samræmis við það, að því tilskildu að endurskoðaðar útgáfur skjalanna sem sett eru fram í 4. mgr. 9. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 hafi borist. Skrá Sambandsins yfir lyf, sem kveðið er á um í 1. mgr. 13. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, skal uppfærð til samræmis við það.
- b) hlutaðeigandi aðildarríki skulu, innan 60 daga frá móttöku lokaálits frá Lyfjastofnun Evrópu, samþykkja lokaálitið, upplýsa Lyfjastofnun Evrópu um það og, ef nauðsyn krefur, breyta viðkomandi markaðsleyfum til samræmis við það, að því tilskildu að skjölin sem þarf til að breyta markaðsleyfunum hafi verið send hlutaðeigandi aðildarríkjum.“

f) Eftirfarandi 11. mgr. er bætt við:

„11. Í rökstuddum tilvikum, í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem um getur í 1. mgr. 4. gr., er leyfishafa heimilt, ef lögbær yfirvöld aðildarríkjanna og Lyfjastofnun Evrópu samþykkja, að velja að fylgja málsmeðferð með verkaskiptingu, sem mælt er fyrir um í 3.–9. mgr. fyrir markaðsleyfin sem um getur í II. kafla, II. kafla a og III. kafla, ef minni háttar breyting af tegund IB, meiri háttar breyting af tegund II eða flokkur breytinga þar sem minnst ein breytinganna er minni háttar breyting af tegund IB eða meiri háttar breyting af tegund II sem inniheldur ekki rýmkun, varðar nokkur markaðsleyfi nokkurra leyfishafa í fleiri en einu aðildarríki.“

21) Í stað 21. gr. kemur eftirfarandi:

„21. gr.

Bráð ógn við lýðheilsu

1. Þrátt fyrir I. og II. kafla, II. kafla a og III. kafla er viðeigandi yfirvöldum eða, ef um er að ræða markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun, framkvæmdastjórninni heimilt, í undantekningartilvikum og tímabundið, að samþykkja breytingu á skilmálum markaðsleyfis fyrir bóluefni fyrir menn sem varðar sjúkdómsvaldinn sem veldur bráðri ógn við lýðheilsu þótt tiltekin óklínísk eða klínísk lyfjagögn vanti ef framkvæmdastjórnin hefur staðfest samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2022/2371 (*) að yfir standi bráð ógn við lýðheilsu.
2. Viðkomandi yfirvald getur óskað eftir því að leyfishafinn veiti viðbótarupplýsingar til að yfirvaldið geti lokið við matið innan frests sem það setur.
3. Einungis er heimilt að samþykkja breytingar skv. 1. mgr. ef sambandið milli ávinnings og áhættu af lyfinu er hagstætt.
4. Ef breyting er samþykkt skv. 1. mgr. skal leyfishafi leggja fram lyfjafræðilegu, óklínísku og klínísku lyfjagögnin sem vantar innan frests sem viðeigandi yfirvald setur.
5. Ef um er að ræða markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun skal tilgreina gögnin sem vantar og frestinn til framlagningar eða til að fara að tilskildum ákvæðum í skilyrðunum í markaðsleyfinu. Ef markaðsleyfið var veitt í samræmi við 14. gr. -a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 má gera þetta sem hluta af tilteknu sérkvöðunum sem um getur í 4. mgr. þeirrar greinar.

(*) Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2022/2371 frá 23. nóvember 2022 um alvarlegar heilsufarsógnir sem ná yfir landamæri og niðurfellingu ákvörðunar nr. 1082/2013/ESB (Stjtíð. ESB L 314, 6.12.2022, bls. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>).“

22) Ákvæðum 22. gr. er breytt sem hér segir:

a) Í stað fyrstu undirgreinar 1. mgr. kemur eftirfarandi:

„Grípi leyfishafinn að eigin frumkvæði til aðkallandi takmarkana af öryggisástæðum í áhættutilvikum sem varða lýðheilsu, þegar um er að ræða lyf, skal hann þegar í stað tilkynna það öllum viðeigandi yfirvöldum og, ef um er að ræða markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun, Lyfjastofnun Evrópu.“

b) Í stað 2. mgr. kemur eftirfarandi:

„2. Í áhættutíðingum sem varða lýðheilsu, þegar um er að ræða lyf, geta viðeigandi yfirvöld eða, ef um er að ræða markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun, framkvæmdastjórnin krafist þess að leyfishafi grípi til aðkallandi takmarkana af öryggisástandum.“

23) Ákvæðum a-liðar 1. mgr. a í 23. gr. er breytt sem hér segir:

a) Ákvæði iv., v. og vii. liðar falla brott.

b) Í stað viii. liðar kemur eftirfarandi:

„viii. aðrar breytingar af tegund II sem er ætlað að koma í framkvæmd breytingum á ákvörðun um veitingu markaðsleyfis vegna umtalsverðs áhyggjuefnis fyrir lýðheilsu“.

c) Eftirfarandi x. lið er bætt við:

„x. breytingar þar sem skipt er um eða bætt við sermigerð, stofni, mótefnavaka eða táknröð eða samsetningu sermigerða, stofna, mótefnavaka eða táknraða í bóluefni fyrir menn sem hægt er að nota til að bregðast við bráðri ógn við lýðheilsu“.

24) Í 23. gr. a er eftirfarandi fyrirsögn bætt við:

„Fylgni við rannsóknaráætlun í barnalækningum“.

25) Í stað annarrar undirgreinar 5. mgr. 24. gr. kemur eftirfarandi:

„Þrátt fyrir ákvæði fyrstu undirgreinar skulu takmarkanir, sem eru aðkallandi af öryggisástandum, og breytingar í tengslum við öryggismál, sem varða markaðsleyfi sem veitt eru í samræmi við 4. kafla tilskipunar 2001/83/EB, koma til framkvæmda innan frests sem leyfishafi og lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins hafa komið sér saman um í samráði við önnur viðeigandi yfirvöld.“

26) Ákvæði 26. gr. falla brott.

27) Ákvæðum I., II. og III. viðauka er breytt í samræmi við I. viðauka við þessa reglugerð.

28) Í stað V. viðauka kemur textinn í II. viðauka við þessa reglugerð.

2. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Hún kemur til framkvæmda frá og með 1. janúar 2025.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 11. mars 2024.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Ursula VON DER LEYEN

forseti.

I. VIÐAUKI

Ákvæðum I., II. og III. viðauka við reglugerð (EB) nr. 1234/2008 er breytt sem hér segir:

1) Ákvæðum I. viðauka er breytt sem hér segir:

a) Í stað c-liðar 1. liðar kemur eftirfarandi:

„c) líffræðilegu virku efni er skipt út fyrir annað efni með lítillaga frábrugðna sameindarbyggingu, ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi, nema um sé að ræða eftirfarandi:

- breytingu á virku efni í bóluefni gegn árstíðabundinni influensu, influensu sem gæti orðið að heimsfaraldri eða heimsfaraldursinfluensu í mönnum,
- að skipt sé um eða, eftir samþykki viðkomandi yfirvalda, bætt við sermigerð, stofni, mótefnavaka eða táknröð eða samsetningu sermigerða, stofna, mótefnavaka eða táknraða í bóluefni gegn kórónuveiru í mönnum,
- að skipt sé um eða, eftir samþykki viðkomandi yfirvalda, bætt við sermigerð, stofni, mótefnavaka eða táknröð eða samsetningu sermigerða, stofna, mótefnavaka eða táknraða í bóluefni fyrir menn, öðru en gegn influensu í mönnum eða kórónuveiru í mönnum sem hægt er að nota til að bregðast við bráðri ógn gegn lýðheilsu í Sambandinu“.

b) Í stað e-liðar 2. liðar kemur eftirfarandi:

„e) íkomuleið breytt eða nýrri bætt við (*).

(*) Að því er varðar stungu- eða innrennslislyf er nauðsynlegt að gera greinarmun á íkomuleið í slagæð, í bláæð, í vöðva, undir húð og öðrum íkomuleiðum.“

c) Ákvæði 3. liðar falla brott.

2) Ákvæðum II. viðauka er breytt sem hér segir:

a) Ákvæðum 1. liðar er breytt sem hér segir:

i. Í stað f-liðar kemur eftirfarandi:

„f) breytingar sem varða þrengingu viðmiðunarmarka í gæðalýsingu, ef breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum sem gengist var undir við eldra mat um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingu og er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna“.

ii. Eftirfarandi g-lið er bætt við:

„g) breytingar sem varða breytingar á lækningatæki sem er óaðskiljanlegur hluti af eða eingöngu í notkun með lyfinu, sem hafa engin áhrif á gæði, öryggi eða verkun lyfsins.“

b) Ákvæðum 2. liðar er breytt sem hér segir:

i. Ákvæði e-liðar falla brott.

ii. Í stað f-liðar kemur eftirfarandi:

„f) breytingar sem varða innleiðingu nýs hönnunarrýmis ef hönnunarrýmið hefur verið þróað í samræmi við viðeigandi evrópskar og alþjóðlegar vísindalegar viðmiðunarreglur“.

iii. Eftirfarandi fa-lið er bætt við á eftir f-lið:

„fa) breytingar sem varða innleiðingu aðferðarlýsingar fyrir breytingastjórnun eftir samþykki ef aðferðarlýsingin hefur verið þróað í samræmi við viðeigandi evrópskar og alþjóðlegar vísindalegar viðmiðunarreglur“.

- iv. Ákvæði g-, h- og k-liðar falla brott.
 - v. Í stað l-liðar kemur eftirfarandi:
 - „l) breytingar þar sem skipt er um eða, eftir samþykki viðkomandi yfirvalda, bætt við sermigerð, stofni, mótefnavaka eða táknröð eða samsetningu sermigerða, stofna, mótefnavaka eða táknraða í bóluefni gegn kórónuveiru í mönnum“.
 - vi. Eftirfarandi m- og n-liðum er bætt við:
 - „m) breytingar þar sem skipt er um eða, eftir samþykki viðkomandi yfirvalda, bætt við sermigerð, stofni, mótefnavaka eða táknröð eða samsetningu sermigerða, stofna, mótefnavaka eða táknraða í bóluefni fyrir menn sem hægt er að nota til að bregðast við bráðri ógn við lýðheilsu,
 - n) breytingar sem varða breytingar á lækningatæki sem er óaðskiljanlegur hluti af eða eingöngu í notkun með lyfinu, sem geta haft umtalsverð áhrif á gæði, öryggi eða verkun lyfsins.“
- 3) Ákvæðum III. viðauka er breytt sem hér segir:
- a) Í stað 6., 7. og 8. lið kemur eftirfarandi:
 - „6. Allar breytingar í flokknum varða verkefni sem á að bæta framleiðsluferlið og gæði viðkomandi lyfs eða virks eða virkra efna þess, þ.m.t. tengdar stjórnsýslubreytingar.
 - 7. Allar breytingar í flokknum eru breytingar sem hafa áhrif á gæði bóluefnis gegn heimsfaraldursinflúensu í mönnum eða kórónuveiru í mönnum.
 - 8. Allar breytingar í flokknum eru breytingar á lyfjagátarkerfinu sem um getur í lið ia í 3. mgr. 8. gr. tilskipunar 2001/83/EB.“
 - b) Ákvæði 13. liðar falla brott.
 - c) Í stað 14. liðar kemur eftirfarandi:
 - „14. Allar breytingar í flokknum eru afleiddar breytingar sérstakrar málsmeðferðar eða skilyrðis skv. 8. mgr. 14. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 eða 22. gr. tilskipunar 2001/83/EB.“
-

II. VIÐAUKI

„V. VIÐAUKI

Breytingar þar sem ábendingu er breytt eða bætt við“.
