

Genomförande av ändringsdirektiv 2010/84/EU avseende säkerhets- övervakning av läkemedel



REGERINGSKANSLIET

Socialdepartementet

SOU och Ds kan köpas från Fritzes kundtjänst. För remissutsändningar av SOU och Ds svarar Fritzes Offentliga Publikationer på uppdrag av Regeringskansliets förvaltningsavdelning.

Beställningsadress:
Fritzes kundtjänst
106 47 Stockholm
Orderfax: 08-598 191 91
Ordertel: 08-598 191 90
E-post: order.fritzes@nj.se
Internet: www.fritzes.se

Svara på remiss. Hur och varför. Statsrådsberedningen, 2003.

– En liten broschyr som underlättar arbetet för den som skall svara på remiss.

Broschyren är gratis och kan laddas ner eller beställas på
<http://www.regeringen.se/>

Tryckt av Elanders Sverige AB
Stockholm 2011

ISBN 978-91-38-23623-9
ISSN 0284-6012

Promemorians huvudsakliga innehåll

Promemorian innehåller förslag som syftar till att i svensk rätt genomföra Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel.

I promemorian föreslås att läkemedelslagen (1992:859) bör ändras. Därutöver innehåller promemorian bedömningar av vilka förordnings- och myndighetsföreskriftsändringar som krävs för ett fullständigt införlivande av direktivet. Merparten av införlivandet bör ske på föreskriftsnivå.

Förslagen och bedömningarna innebär att medlemsstaternas system för säkerhetsövervakning ska omfatta uppgifter och information, inte bara om skadliga och oavsedda reaktioner till följd av en godkänd användning av ett läkemedel i normala doser, utan också användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, felmedicinering samt exponering i arbetet.

Vidare innehåller promemorian förslag på, i enlighet med direktivet, att den som fått ett läkemedel godkänt ska upprätta ett system för säkerhetsövervakning för att säkerställa kontroll och tillsyn av ett eller flera av sina godkända läkemedel, och registrera informationen i en master file för systemet för säkerhetsövervakning. Informationen ska alltid vara tillgänglig för inspektion av behörig myndighet, i Sverige Läkemedelsverket.

Ur ett folkhälsoperspektiv föreslås införas att komplettera de uppgifter som varit tillgängliga vid tidpunkten för godkännandet med tilläggsuppgifter om säkerheten och i vissa fall också om

effekten av läkemedel som godkänts. Därför ska bemyndigas att behörig myndighet, Läkemedelsverket, kan kräva att innehavare av godkännande för försäljning gör säkerhets- och effektstudier efter det att läkemedlet godkänts.

Hälso- och sjukvårdspersonalen spelar en avgörande roll när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel. Förslaget tar även hänsyn till att patienter kan spela en viktig roll i rapporteringen om misstänkta biverkningar av läkemedel. Det föreslås göras lättare för såväl hälso- och sjukvårdspersonalen som patienter att rapportera misstänkta biverkningar.

För att förenkla rapporteringen av misstänkta biverkningar föreslås att den som fått ett läkemedel godkänt ska rapportera dessa reaktioner enbart till unionens databas för säkerhetsövervakning och nätverk för databehandling, Eudravigilance-databasen. Eftersom alla rapporter om misstänkta biverkningar ska gå direkt till Eudravigilance-databasen ska syftet med de periodiska säkerhetsrapporterna ändras, så att de snarare är en analys av risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel än en detaljerad förteckning över enskilda fallrapporter som redan lämnats till Eudravigilance-databasen. Detaljerna för inrättandet och upprätthållandet av databasen återfinns i artikel 24 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1235/2010 vilken ska tillämpas från och med den 2 juli 2012.

Förslaget, i enlighet med direktivet, inför även harmoniserade vägledande principer och offentlig tillsyn av så kallade icke-interventionsstudier vilka efterfrågas av myndigheterna. Icke-interventionsstudier utförs efter det att ett läkemedel godkänts och inleds, genomförs och finansieras av den som fått ett läkemedel godkänt. Studierna omfattas inte av begreppet kliniska prövningar och omfattas inte av regleringen av dessa eller författningar rörande tillämpning av god klinisk sed.

Författningsändringarna föreslås träda i kraft den 21 juli 2012.

1 Lagförslag

Förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859)

Härigenom föreskrivs¹ i fråga om läkemedelslagen (1992:859) dels att 2 c, 6 a, 6 d, 8 e, 9-9 c och 20 §§ ska ha följande lydelse, dels att det i lagen ska införas två nya paragrafer, 10 a och 10 b §§, samt närmast före 10 a § en ny rubrik av följande lydelse.

Nuvarande lydelse

Föreslagen lydelse

2 c §²

Ett växtbaserat läkemedel som är avsett att tillföras människor och som inte uppfyller kraven för att godkännas som läkemedel eller att registreras enligt 2 b § *skall* på ansökan registreras som traditionellt växtbaserat läkemedel enligt bestämmelserna i denna

Ett växtbaserat läkemedel som är avsett att tillföras människor och som inte uppfyller kraven för att godkännas som läkemedel eller att registreras enligt 2 b § *ska* på ansökan registreras som traditionellt växtbaserat läkemedel enligt bestämmelserna i denna

¹ Jfr Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EUT L 348/74, 31.12.2010 s. 74, Celex 32010L0084).

² Senaste lydelse 2007:248.

lag, om följande förutsättningar är uppfyllda:

lag, om följande förutsättningar är uppfyllda:

1. läkemedlet har endast indikationer som är lämpliga för traditionella växtbaserade läkemedel, vars sammansättning och ändamål är avsedda och utformade för att användas utan läkares diagnos, ordination eller övervakning av behandlingen,

2. läkemedlet får endast tillföras i viss styrka och viss dosering,

3. läkemedlet är avsett att intas genom munnen eller avsett för utvärtes bruk eller inhalation,

4. läkemedlet eller en produkt som motsvarar läkemedlet har haft medicinsk användning under en period av minst 30 år varav minst 15 år i en stat som vid tidpunkten för ansökan ingår i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet, och

5. det finns tillräckliga uppgifter om läkemedlets traditionella användning och det är styrkt att medlet inte är skadligt när det används på angivet sätt och dess farmakologiska verkningar eller effekter förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet.

Om en gemenskapsmonografi finns upprättad *skall* denna beaktas. I sådant fall kan registrering ske även om kraven i första stycket 4 inte är uppfyllda.

Vad som i denna lag föreskrivs i fråga om läkemedel för vilka det ansökts om godkännande för försäljning eller som har godkänts för försäljning *skall* också gälla traditionella växtbaserade läkemedel som registreras enligt denna lag. Följande bestämmelser *skall* dock inte gälla i fråga om

Om en gemenskapsmonografi finns upprättad *ska* denna beaktas. I sådant fall kan registrering ske även om kraven i första stycket 4 inte är uppfyllda.

Vad som i denna lag föreskrivs i fråga om läkemedel för vilka det ansökts om godkännande för försäljning eller som har godkänts för försäljning *ska* också gälla traditionella växtbaserade läkemedel som registreras enligt denna lag. Följande bestämmelser *ska* dock inte gälla i fråga om

sådana traditionella växt- sådana traditionella växt-
baserade läkemedel: baserade läkemedel:

- 2 § andra stycket, om tillämpningsområde,
- 2 a §, om läkemedel för vilka ansökan om godkännande prövas eller har prövats enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004,
- 2 b §, om homeopatiska läkemedel,
- 3 §, om tillämpning av lagen på en vara eller varugrupp som inte är läkemedel,
- 6 § andra-fjärde styckena, om villkor m.m.,
- 6 b §, om ömsesidigt erkännande av godkännande för veterinärmedicinska läkemedel,
- 8 a-8 c §§, om rätt att åberopa dokumentation m.m.,
- 8 f § första stycket, om informationsskyldighet,
- 8 i §, om utbytbarhet,

- 10 b §, om tillstånd för icke-
interventionsstudie,

- 13-14 §§, om kliniska provningar m.m.,
- 17 c §, om införsel, samt
- 21 a § första och tredje styckena om förbud mot marknadsföring m.m.

Om det är nödvändigt för bedömningen av ett traditionellt växtbaserat läkemedels säkerhet, får dock Läkemedelsverket ålägga en sökande att till verket lämna in resultat av kliniska provningar utförda i enlighet med 13 och 14 §§.

6 a §³

Godkännande eller registrering av ett humanläkemedel som har meddelats i en annan stat inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet ska på ansökan erkännas i Sverige, om det saknas anledning att anta att läkemedlet skulle kunna innebära en allvarlig folkhälsorisk.

I fråga om växtbaserat läkemedel som avses i 2 c § gäller vad som anges i första stycket endast om en gemenskapsmonografi

³ Senaste lydelse 2010:1316.

har utarbetats över läkemedlet eller om det består av material eller beredningar som finns upptagna i en förteckning upprättad av Europeiska kommissionen.

Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2009/120/EG ska Läke-medelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens avgörande.

Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 35.2 eller 36.1 i direktivet.

Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2010/84/EU ska Läke-medelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens avgörande.

Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 35.2 i direktivet.

6 d §⁴

Om ett läkemedel inte är godkänt i någon stat i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet och ansökan om godkännande med begäran om tillämpning av det decentraliserade förfarande som regleras i denna paragraf lämnats in i fler än en av staterna, ska Läke-medelsverket, i de fall sökanden vid ansökan i Sverige begärt att Sverige fungerar som referensmedlemsstat, hantera den fortsatta beredningen av ansökan genom att utarbeta underlag för övriga berörda staters ställningstagande till läkemedlet. Motsvarande ska gälla registrering av homeopatiskt läkemedel som avses i 2 b § och sådana traditionella växtbaserade läkemedel som avses i 2 c § i de fall förutsättningarna i 6 a § andra stycket är uppfyllda.

⁴ Senaste lydelse 2010:1316.

Om sökanden inte begärt att Sverige ska fungera som referensmedlemsstat ska läkemedlet, med beaktande av referensmedlemsstatens underlag, godkännas eller registreras i enlighet med de förutsättningar som anges för erkännande i 6 a § respektive 6 b §. Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 38.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel, senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 596/2009 eller artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2009/120/EG ska Läkemedelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens avgörande. Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 39.2 eller 40.1 i direktiv 2001/82/EG, eller artikel 35.2 eller 36.1 i

Om sökanden inte begärt att Sverige ska fungera som referensmedlemsstat ska läkemedlet, med beaktande av referensmedlemsstatens underlag, godkännas eller registreras i enlighet med de förutsättningar som anges för erkännande i 6 a § respektive 6 b §. Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 38.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel, senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 596/2009 eller artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2010/84/EU ska Läkemedelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens avgörande. Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 39.2 eller 40.1 i direktiv 2001/82/EG, eller artikel 35.2 i direktiv

direktiv 2001/83/EG.

Regeringen eller, efter regeringens bemyndigande, *Läkemedelsverket* får meddela ytterligare föreskrifter om ansökan, beredning, godkännande eller registrering som avses i första och andra styckena.

2001/83/EG.

Regeringen eller efter regeringens bemyndigande *den myndighet som regeringen bestämmer* får meddela ytterligare föreskrifter om ansökan, beredning, godkännande eller registrering som avses i första och andra styckena.

8 e §⁵

Ett godkännande gäller i fem år och kan härefter förnyas. Ett förnyat godkännande gäller utan tidsbegränsning, såvida inte Läkemedelsverket av säkerhetsskäl finner att det i stället bör gälla ytterligare en femårsperiod. Ansökan om förnyelse av ett godkännande *skall* ha kommit in till Läkemedelsverket senast *sex månader innan godkännandet upphör att gälla*. Ett godkännande gäller under tiden för prövning av ansökan om förnyelse.

Ett godkännande gäller i fem år och kan härefter förnyas. Ett förnyat godkännande gäller utan tidsbegränsning, såvida inte Läkemedelsverket av säkerhetsskäl finner att det i stället bör gälla ytterligare en femårsperiod. Ansökan om förnyelse av ett godkännande av ett

1. veterinärmedicinskt läkemedel ska ha kommit in till Läkemedelsverket senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla, och

2. humanläkemedel ska ha kommit in till Läkemedelsverket senast nio månader innan godkännandet upphör att gälla.

Ett godkännande gäller under tiden för prövning av ansökan om förnyelse.

9 §⁶

Läkemedelsverket *skall* ansvara för ett system för säkerhetsövervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om biverkningar av läkemedel

Läkemedelsverket *ska* ansvara för ett system för säkerhetsövervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om *misstänkta* biverkningar av

⁵ Senaste lydelse 2006:253.

⁶ Senaste lydelse 2006:253.

som godkänts för försäljning. Vid utvärderingen *skall* i fråga om humanläkemedel beaktas även all tillgänglig information om felaktig användning och missbruk av läkemedel som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel skall även beaktas all tillgänglig information som rör brist på förutsedd effekt, icke avsedd användning, bedömning av karensperioden och risk för skada eller olägenhet för miljön som kan förorsakas av användning av läkemedlet och som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet.

läkemedel som godkänts för försäljning. Vid utvärderingen *ska* i fråga om humanläkemedel beaktas även all tillgänglig information om felaktig användning och missbruk av läkemedel som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel ska även beaktas all tillgänglig information som rör brist på förutsedd effekt, icke avsedd användning, bedömning av karensperioden och risk för skada eller olägenhet för miljön som kan förorsakas av användning av läkemedlet och som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet.

9 a §⁷

Den som har fått ett läkemedel godkänt *skall* följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs samt som ett led i säkerhetsövervakningen av det läkemedel som godkänts registrera, lagra, utvärdera och rapportera

Den som har fått ett läkemedel godkänt *ska* följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs samt som ett led i säkerhetsövervakningen av det läkemedel som godkänts registrera, lagra, *vetenskapligt* utvärdera och

⁷ Senaste lydelse 2006:253.

information om biverkningar av läkemedlet i enlighet med vad som föreskrivs av regeringen eller den myndighet regeringen bestämmer.

rapportera information om *misstänkta* biverkningar av läkemedlet i enlighet med vad som föreskrivs av regeringen eller den myndighet regeringen bestämmer.

Personuppgiftsansvarig för sådana behandlingar av personuppgifter som kan komma att utföras enligt första stycket är innehavaren av godkännandet.

9 b §⁸

Den som har fått ett läkemedel godkänt är skyldig att till sitt förfogande ha en sakkunnig med tillräcklig kompetens som fortlöpande ansvarar för säkerhetsövervakning av läkemedlet. Den sakkunnige *skall* vara bosatt i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

Den som har fått ett läkemedel godkänt är skyldig att till sitt förfogande ha en sakkunnig med tillräcklig kompetens som fortlöpande ansvarar för säkerhetsövervakning av läkemedlet. Den sakkunnige *ska* vara bosatt *och verksam* i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

9 c §⁹

Information om *biverkningar* som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten skall redovisas på ett objektivet sätt och får inte vara vilseledande. Sådan information *skall* även lämnas till Läkemedelsverket senast i samband med att allmänheten informeras.

Information om *säkerhetsövervakning* som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten ska redovisas på ett objektivet sätt och får inte vara vilseledande. Sådan information *ska* även lämnas till Läkemedelsverket senast i samband med att allmänheten informeras.

⁸ Senaste lydelse 2006:253.

⁹ Senaste lydelse 2006:253.

Icke-interventionsstudie*10 a §*

En studie av ett humanläkemedels säkerhet som vidtas efter att det har godkänts och som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet av försäljning, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (icke-interventionsstudie) får inte genomföras om studien innebär att användningen av läkemedlet gynnas.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka en slutrapport till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna enligt första stycket har avslutats.

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får medge undantag från vad som anges i andra stycket.

För etikprövning av forskning finns bestämmelser i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

10 b §

Om godkännandet för försäljning av ett humanläkemedel är förenat med ett villkor om att företa en icke-interventionsstudie får studien endast genomföras sedan tillstånd har meddelats av Läkemedelsverket. Ett sådant tillstånd får meddelas om studien

1. inte innebär att användningen av läkemedlet gynnas,

2. är utformad på ett sätt som motsvarar syftet med studien, och

3. inte är en sådan klinisk läkemedelsprövning som kräver tillstånd av Läkemedelsverket enligt 14 §.

Större ändringar av studien får endast vidtas efter tillstånd av Läkemedelsverket.

20 §¹⁰

Beslut av Läkemedelsverket som avses i

1. 2 b §,

2. 2 c § första stycket,

3. 5 §,

4. 6 §,

5. 6 a §,

6. 6 b §,

7. 6 d § andra stycket,

8. 10 b § första stycket,

8. 12 § andra stycket,

9. 12 § andra stycket,

¹⁰ Senaste lydelse 2006:253.

9. 14 §,	10. 14 §,
10. 16 §, eller	11. 16 §, eller
11. 17 § första stycket	12. 17 § första stycket <i>ska</i>
<i>skall</i> fattas inom den tid	fattas inom den tid som
som regeringen föreskriver.	regeringen föreskriver.

Ett tillstånd enligt 5 § andra eller tredje stycket, 14 § första stycket, 16 § eller 17 § första stycket får återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

Ett tillstånd som <i>skall</i> anses beviljat enligt 14 § tredje stycket får återkallas om villkoren i ansökan om tillstånd inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.	Ett tillstånd som <i>ska</i> anses beviljat enligt 14 § tredje stycket får återkallas om villkoren i ansökan om tillstånd inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.
--	--

Särskilda bestämmelser finns om handläggning av sådana ärenden som har anknytning till Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

1. Denna lag träder i kraft den 21 juli 2012.

2. Äldre bestämmelser om när en ansökan om förnyelse av ett godkännande för försäljning ska inkomma till Läkemedelsverket ska tillämpas i fråga om läkemedel för vilka beviljade godkännanden löper ut under tiden fram till och med den 31 augusti 2013.

3. För studier som har påbörjats före den 21 juli 2012 gäller inte bestämmelserna i denna lag.

2 Ärendet

Europaparlamentet och rådet antog den 15 december 2010 ett direktiv (2010/84/EU) om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Direktivet finns i svensk och engelsk lydelse som bilagor 1 och 2.

3 Direktivet om ändring av läkemedelsdirektivet

3.1 Direktivets inriktning

Säkerhetsövervakning definieras som vetenskapen och verksamheten om upptäckt, bedömning förståelse och förebyggande av läkemedelsbiverkningar. Vissa biverkningar upptäcks först efter att ett läkemedel har godkänts, och läkemedlens säkerhetsprofil är inte helt känd förrän produkterna har kommit ut på marknaden och börjat användas. Av folkhälsoskäl behövs det regler om säkerhetsövervakning för att förhindra, upptäcka och bedöma biverkningar av läkemedel. Det har funnits gemenskapslagstiftning om säkerhetsövervakning av läkemedel sedan 1965.

Syftet med föreliggande direktiv är att stärka och rationalisera gemenskapens system för säkerhetsövervakning av humanläkemedel genom ändring av direktivet som omfattar detta område, direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Övergripande mål är att öka skyddet för folkhälsan, säkerställa en väl fungerande inre marknad samt förenkla de befintliga reglerna och förfarandena.

Direktivet ändrar läkemedelsdirektivet vilket innehåller harmoniserade gemenskapsregler om säkerhetsövervakning. Reglerna om säkerhetsövervakning omfattas därmed av det övergripande målet att undanröja skillnader mellan de nationella bestämmelserna så att den inre marknaden för läkemedel

fungerar smidigt, samtidigt som en hög skyddsnivå för folkhälsan och människors hälsa säkerställs.

Direktivet är inte ett s.k. minimidirektiv, som kan frångås till förmån för en högre skyddsnivå.

Direktivet grundas på artiklarna 114 och 168.4 c i Europeiska unionens funktionssätt.

3.2 Direktivets bestämmelser

Utvidgning av begreppet biverkning

Direktivet medför en förändring av begreppet biverkning. Begreppet utvidgas från att inte bara omfatta skadliga och oavsedda reaktioner till följd av godkänd användning av ett läkemedel i normala doser, till att även omfatta medicineringsfel och användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, t.ex. felaktig användning och missbruk av läkemedlet. Misstanke om en biverkning av ett läkemedel, bör vara ett skäl för att rapportera. Direktivet föreslår därför att termen misstänkt biverkning används när det handlar om rapporterings-skyldighet.

Master File för systemet för säkerhetsövervakning

Till skillnad mot dagens system där en detaljerad beskrivning av systemet för säkerhetsövervakning ska lämnas i samband med ansökan om godkännande föreskriver direktivet att endast en kort beskrivning av systemet för säkerhetsövervakning ska tas med vid ansökan. För detta ändamål ska en master file användas. Den som fått ett läkemedel godkänt ska säkerställa kontroll och tillsyn av ett eller flera läkemedel i en master file. Denna ska alltid ska vara tillgänglig för inspektion av behörig myndighet.

Som en del av säkerhetsövervakningssystemet ska den som har ett läkemedel godkänt alltid ha ett riskhanteringssystem för

varje läkemedel. Alla läkemedel som godkänns ska åtföljas av en riskhanteringsplan.

Eudravigilance-databasen

Eudravigilance-databasen för säkerhetsövervakning finns redan idag vid den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA. Databasen ska finnas kvar men vidareutvecklas särskilt i fråga säkerhetsövervakning. Även ett nätverk för databehandling ska utvecklas. För att förenkla rapporteringen av misstänkta biverkningar ska de som fått ett läkemedel godkänt samt de behöriga nationella myndigheterna för säkerhetsövervakning rapportera dessa reaktioner direkt till databasen. Enligt särskilda bestämmelser i direktivet ska dock under en övergångsperiod rapportering ske till de nationella myndigheterna fram till dess att Eudravigilance-databasen fått full funktionalitet dvs. att som enda forum kunna ta emot sådan information. Vid denna tidpunkt får medlemsstaterna inte längre ålägga den som fått ett läkemedel godkänt ytterligare rapporteringskrav.

För att öka öppenheten i säkerhetsövervakningsprocessen ska medlemsstaterna inrätta och förvalta webbplatser för läkemedel.

Periodiska säkerhetsrapporter och andra säkerhetsbedömningar

Idag är de periodiska säkerhetsrapporterna utformade som tabeller (s k line listings) med uppgifter om biverkningar som, i likhet med rapporterna om biverkningar, lämnas för alla läkemedel. Eftersom det inte finns några bestämmelser om att produkter eller substanser kan samlas i grupper när de lämnas in och bedöms uppstår det överlappningar. Den nuvarande lagstiftningen innehåller inga närmare bestämmelser om uppdatering av produktinformationen på grundval av dessa bedömningar. Genom direktivets bestämmelser blir det lättare för läkemedelsindustrin att lämna periodiska säkerhetsrapporter vilka ska stå i

proportion till vad som är känt om produktens säkerhet och riskerna med den. Hanteringen av de periodiska säkerhetsrapporterna förändras således jämfört med idag. Idag är de en detaljerad förteckning över enskilda fallrapporter som lämnats till Eudravigilance-databasen. Direktivet föreskriver att de snarare än att vara en förteckning ska innehålla en analys av risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel. Dessutom införs mekanismer för arbetsdelning vid bedömningar och där spelar den nya kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid den europeiska läkemedelsmyndigheten en viktig roll.

Biverkningsrapportering

Hälso- och sjukvårdspersonal spelar en avgörande roll vid säkerhetsövervakning. Direktivet utgår från denna utgångspunkt men inför också en möjlighet för att underlätta för patienterna själva att rapportera misstänkta biverkningar. Även organisationer som företräder konsumenter, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal ska ges möjlighet att rapportera.

Den som fått ett läkemedel godkänt är en viktig för säkerhetsövervakningssystemet och ska enligt direktivet fortlöpande övervaka att läkemedlen är säkra. Vidare ingår uppgiften att till Läkemedelsverket informera om alla ändringar som kan påverka godkännandet för försäljning samt se till att produktinformationen är uppdaterad.

Öppenhet i säkerhetsövervakningsprocessen

Direktivet föreskriver att en nationell webbportal ska inrättas och förvaltas för att förenkla rapporteringen av misstänkta biverkningar. Webbportalen ska vara kopplad till den webbportal för centralt godkända läkemedel som byggts upp i enlighet med artikel 26 i förordning 726/2004. Genom den nationella webb-

portalen ska åtminstone följande offentliggöras: offentliga utredningsrapporter tillsammans med en sammanfattning av dessa, produktresuméer och bipacksedlar, sammanfattningar av riskhanteringsplaner för läkemedel, förteckningar över läkemedel som står under särskild övervakning samt vilka kommunikationsvägar som står till buds för att rapportera misstänkta biverkningar.

För innehavarna införs en plikt att varna eller förvarna den behöriga myndigheten för säkerhetsövervakning om de säkerhetsmeddelanden man avser att gå ut med. De behöriga myndigheterna ska sinsemellan ge varandra förhandsinformation om säkerhetsmeddelanden. Innehavarna ska vidare vara skyldiga att se till att objektiv och inte vilseledande information ska lämnas till allmänheten i händelse av att farhågor framkommit vid säkerhetsövervakning.

När det gäller säkerhetsmeddelanden som är relaterade till aktiva substanser som är godkända fler än en medlemsstat är det den europeiska läkemedelsmyndigheten som är ansvarig för samordningen. Bland annat ska tidtabeller för när informationen ska offentliggöras tillhandahållas.

3.3 Genomförande av direktiv

Direktiv är rättsakter som EU-institutioner riktar till medlemsstaterna och som syftar till att få till stånd samordnade regler. Ett direktiv är bindande för medlemsstaterna när det gäller det resultat som ska uppnås genom direktivet, men överläter till medlemsstaterna att bestämma form och tillvägagångssätt för genomförandet. Det innebär att medlemsstaterna inte är bundna av sådant som direktivets terminologi och systematik, om det avsedda resultatet uppnås med en annan terminologi och systematik.

EU-direktiv måste alltså överföras till nationella regler. Finns det redan nationella regler som uppfyller direktivets målsättning behövs inga särskilda åtgärder. Att medlemsstaterna själva väljer

form och tillvägagångssätt innebär inte att alla nationella rättskällor får användas. Enligt huvudregeln ska EU-direktivet normalt sett uppfyllas genom någon form av författningsreglering. Däremot anses sådana rättskällor som förarbeten, praxis, sakens natur, doktrin m.m. i princip inte ensamma räcka till för att genomföra EU-rätten. Det är i allmänhet inte heller tillräckligt med en uppföljning genom allmänna råd, dvs. genom att en myndighet lämnar generella rekommendationer om hur svensk författning bör tillämpas för att direktivets krav ska uppfyllas. Detta utesluter inte att det ibland är ändamålsenligt med allmänna råd om hur de föreskrifter bör tillämpas som genomför ett direktiv. Detta kan för svensk del innebära att de delar av ett direktiv som kräver reglering i lag tas in i redan befintlig lagstiftning medan andra bestämmelser i direktivet kan införlivas genom föreskrifter meddelade av regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer.

4 Gällande rätt

Bestämmelser om läkemedel återfinns främst i läkemedelslagen (1992:859) och läkemedelsförordningen (2006:272). Läke-medelsverket har meddelat föreskrifter som publiceras i Läke-medelsverkets författningssamling (LVFS).

4.1 Läkemedelslagen

Med läkemedel avses i läkemedelslagen (1992:859) varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att förebygga eller behandla sjukdom hos människor eller djur. Med läkemedel avses även varje substans eller kombination av substanser som kan användas på eller tillföras människor eller djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos. Det är alltså avsikten med produkten och dess medicinska egenskaper som är av avgörande betydelse vid klassificeringen. Läkemedelslagen ska även tillämpas på vissa varor som har läkemedelsliknande effekt eller användningsområde, t.ex. vissa bantningsmedel.

I lagen föreskrivs att ett läkemedel ska vara av god kvalitet och vara ändamålsenligt. Ett läkemedel är ändamålsenligt, om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. Ett läkemedel ska vidare vara fullständigt deklarerat, ha godtagbar och särskiljande benämning samt vara försett med

tydlig märkning. Ett läkemedel får som regel säljas först sedan det har godkänts för försäljning. Läkemedelsverket prövar om ett läkemedel ska godkännas och om godkännandet ska förenas med villkor.

I läkemedelslagen finns bestämmelser om klinisk undersökning på människor eller djur av ett läkemedels egenskaper (klinisk läkemedelsprövning). Sådana undersökningar får utföras för att utreda i vad mån läkemedlet är ändamålsenligt. I bestämmelserna om klinisk läkemedelsprövning görs en hänvisning till lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

Läkemedelslagen innehåller även bestämmelser om säkerhetsövervakning. Enligt dessa bestämmelser ska Läkemedelsverket ansvara för ett system för säkerhetsövervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning. Den som har fått ett läkemedel godkänt ska bland annat följa utvecklingen på läkemedelsområdet och även registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om biverkningar av läkemedlet.

Vidare innehåller lagen regler om bland annat tillverkning, import, handel och avgifter. Läkemedelsverket är tillsynsmyndighet enligt lagen. Läkemedelsverket får meddela de förelägganden och förbud som behövs för att lagen eller de föreskrifter som har meddelats med stöd av lagen efterlevs. Läkemedelsverket kan också förbjuda någon att sälja produkter som inte är godkända för försäljning. Vite får föreläggas. Läkemedelsverkets beslut i ett enskilt fall överklagas hos allmän förvaltningsdomstol. Lagen innehåller vidare bestämmelser om straff och förverkande.

Författningarna vad gäller läkemedel bygger i stora delar på EU-direktiv. I direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel kodifierades och sammanställdes de texter i gemenskapslagstiftningen som avser humanläkemedel. I direktiv 2001/82/EG om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel kodifierades och

sammanställdes de texter i gemenskapslagstiftningen som avser veterinärmedicinska läkemedel. Direktiv 2001/83/EG genomgick stora ändringar genom direktiv 2004/24/EG om ändring, avseende traditionella växtbaserade läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel och direktiv 2004/27/EG om ändring av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Dessa ändringar genomfördes framförallt i läkemedelslagen, läkemedelsförordningen samt i Läkemedelsverkets föreskrifter (prop. 2005/06:70 Ändringar i läkemedelslagstiftningen m.m.).

4.2 Läkemedelsverkets föreskrifter

Bestämmelser om säkerhetsövervakning och godkännande m.m. av läkemedel återfinns i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:12) om säkerhetsövervakning av läkemedel, Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:11) om godkännande av läkemedel för försäljning m.m., Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:3) om traditionella växtbaserade läkemedel för humant bruk, Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1995:21) om dokumentationskrav vid ansökningar om godkännande av läkemedel för försäljning samt Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2005:11) om märkning och bipacksedlar för läkemedel.

4.3 Etikprövningslagen

Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) trädde i kraft den 1 januari 2004. Syftet med lagen är bland annat att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning. Lagen är bl.a. tillämplig på forskning innefattar behandling av känsliga personuppgifter som innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson eller utförs enligt en metod som syftar till att

påverka en forskningsperson fysiskt eller psykiskt eller som innebär en uppenbar risk att denne skadas fysiskt eller psykiskt. Lagen gäller även för forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en avliden människa eller som avser studier på vissa biologiska material som kan härledas till givaren.

Etikprövningslagen innehåller bestämmelser om att forskningspersonen ska ha fått information om forskningen och lämnat sitt samtycke till den. Vidare ställer lagen upp ett krav på godkännande av den forskning som omfattas av lagen och anger allmänna utgångspunkter för den prövningen. Ansökningarna ska prövas av någon av de sex regionala etikprövningsnämnderna som finns i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala. Lagen innehåller bestämmelser om dessa regionala nämnder samt bestämmelser om en central nämnd som bland annat ska pröva överklaganden av en regional nämnds beslut och utöva tillsyn över efterlevnaden av lagen och de föreskrifter som meddelats med stöd av lagen. Lagen innehåller i övrigt bestämmelser om bland annat straff och vissa bemyndiganden.

5 Nya regler för säkerhetsövervakning

5.1 Allmänt om säkerhetsövervakning

5.1.1 Bakgrund

Läkemedelsverket ansvarar för att läkemedel under hela sin livscykel är effektiva och säkra. Detta ställer krav på såväl en säkerhetsutvärdering av läkemedel såväl före godkännandet som en säkerhetsuppföljning efter godkännandet (dvs. under användning). Syftet är att snabbt kunna identifiera signaler om misstänkta nya och allvarliga biverkningar av läkemedel samt bedöma om det eventuellt finns en ökad säkerhetsrisk och hur stor denna är. Arbetet med säkerhetsövervakning kan leda till att Läkemedelsverket vidtar åtgärder som leder till begränsad användning av ett läkemedel, omprövar godkännandet och i vissa fall drar in godkännandet för ett läkemedel.

Vid misstanke om ett säkerhetsproblem meddelas detta genom Läkemedelsverkets informationsskrift och webbsida samt, om nödvändigt, via tillägg till produktinformationen (produktresuméer och bipacksedlar).

Vid godkännandet av nya läkemedel är i regel endast de vanligaste biverkningarna kända. En efterföljande säkerhetsövervakning i form av biverkningsrapportering är därför av stor betydelse för att klargöra riskprofilen hos nya läkemedel som används av patienter.

För att följa upp läkemedel i användning vidtar Läkemedelsverket en rad olika åtgärder såsom fortlöpande granskning av nationella biverkningsrapporter, utredning och bedömning av periodiska säkerhetsrapporter (PSURar) från läkemedelsindustrin (dvs. från innehavare av godkännande för försäljning), medverkan i epidemiologiska studier, bevakning av den vetenskapliga litteraturen, inhämtning och bearbetning av biverkningsinformation från andra medlemsländer inom EU och från WHO samt konsultationer av ämnesexperter.

Den centrala utvärderingen av läkemedel i Europa utförs av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA, European Medicines Agency). CHMP, EMA:s vetenskapliga kommitté för humanläkemedel, består av representanter från de nationella läkemedelsmyndigheterna och ansvarar för den vetenskapliga utvärderingen av läkemedlen. Inom CHMP finns en specifik arbetsgrupp PhVWP (Pharmacovigilance Working Party) som arbetar med säkerhetsuppföljning av läkemedel. Representanter från Läkemedelsverket medverkar i PhVWP på möten 2-3 dagar/månad för att diskutera nationella biverkningsfrågor och inhämta nya signaler om misstänkta läkemedelsbiverkningar. PhVWP kommer i och med ikraftträdandet av förordningen (EU) nr 1235/2010 att ersättas av en kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

För att harmonisera arbetet med säkerhetsövervakningen av läkemedel inom EU, har kommissionen i samarbete med EMA utarbetat riktlinjer för säkerhetsövervakningen som publicerats i volym 9 i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen (VOLUME 9 – PHARMACOVIGILANCE, Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products). Av läkemedelsförordningen (2006:272) följer att dessa riktlinjer ska följas av innehavaren av ett godkännande. Även CVMP, EMA:s vetenskapliga kommitté för veterinärmedicinska läkemedel arbetar med motsvarande uppföljning av biverkningar av läkemedel godkända för djur.

Signaler om misstänkta läkemedelsbiverkningar genereras i Sverige från flera källor. Den som bedriver verksamhet inom

hälso- och sjukvården samt veterinärer ska till Läkemedelsverket rapportera alla misstänkta biverkningar av nya läkemedel som ej står upptagna som "vanliga" biverkningar i FASS. Vidare ska samtliga allvarliga biverkningar, samtliga oförutsedda biverkningar samt sådana biverkningar som verkar öka i frekvens snarast inrapporteras.

Det finns även ett frivilligt system med rapportering från konsumenter på plats i Sverige.

Från den svenska hälso- och sjukvården inkommer årligen ca 3 000 biverkningsrapporter till Läkemedelsverket via RBC. Data från biverkningsrapporterna matas in i Swedis, det svenska biverkningsregistret, som förs av Läkemedelsverket.

Inkomna biverkningsrapporter granskas av experter vid Läkemedelsverket. En bedömning görs om det kan föreligga ett orsakssamband mellan läkemedlet och den aktuella händelsen. Viktiga faktorer att ta hänsyn till vid denna bedömning är bland annat patientens bakomliggande sjukdom, samtidigt intag av andra läkemedel samt tidsförloppet för intaget och för händelsen. I de fall ett samband mellan läkemedlet och den uppkomna händelsen har bedömts vara troligt eller möjligt är detta inte det samma som att ett orsakssamband mellan läkemedlet och den uppkomna biverkningen har säkerställts. I dessa fall kan ett orsakssamband inte uteslutas och behöver därför utredas vidare. Utifrån en enskild rapport (det enskilda fallet) går det oftast inte att bedöma om en misstänkt biverkning har orsakats av läkemedelsbehandlingen. Sammanställning av liknande rapporter från Sverige eller andra länder i förhållande till försäljningen av läkemedlet samt utnyttjande av andra källor läggs även till grund för bedömningen. Samma underlag för bedömning gäller också för de biverkningsrapporter som redovisas av läkemedelsföretagen i de återkommande periodiska säkerhetsrapporterna (prop. 2005/06:70 s. 137 ff.).

5.1.2 Nuvarande reglering

Bestämmelser om säkerhetsövervakning återfinns i läkemedelslagen (1992:859), läkemedelsförordningen (2006:272) samt i Läkemedelsverkets föreskrifter. I 9-9 c §§ läkemedelslagen anges de grundläggande kraven för säkerhetsövervakningen hos såväl Läkemedelsverket som hos innehavaren av godkännandet för försäljning. Dessa bestämmelser utgör, vad gäller humanläkemedel, till stora delar ett genomförande av artiklarna 23, 102-104 samt 106.2 i direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG (prop. 2005/06:70 s. 139 ff.).

5.2 Säkerhetsövervakning

Förslag: Läkemedelsverkets system för säkerhetsövervakning ska ha till syfte att samla in även misstänkta biverkningar av läkemedel som har godkänts för försäljning.

Den som har fått ett läkemedel godkänt ska som ett led i säkerhetsövervakningen av det läkemedel som har godkänts även vetenskapligt utvärdera information om misstänkta biverkningar av läkemedlet.

Information som rör säkerhetsövervakning som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten ska redovisas på ett objektivt sätt och får inte vara vilseledande.

Bedömning: Artiklarna 101.2, 102, 101.3, 104.3 b-e, 107.3-5, 107a.1, 107a.4-5, bör genomföras i läkemedelsförordningen eller Läkemedelsverkets föreskrifter. Artikel 106a (stora delar) är redan genomförd i svensk rätt.

Skälen för förslaget och bedömningen:

5.2.1 Säkerhetsövervakning hos Läkemedelsverket

Genom direktivet 2010/84/EU ska avdelning IX som rör säkerhetsövervakning ersättas med en ny avdelning med bestämmelser. Medlemsstaternas ansvar för att ha ett system för säkerhetsövervakning regleras framförallt i de nya artiklarna 101-102 samt 107a i direktivet. Innehållet i de nya artiklarna motsvarar till stor del redan vad som anges i 9 § läkemedelslagen (1992:859). Denna bestämmelse genomförde framförallt artikel 102 i direktiv 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG. Vid genomförandet av den artikeln uttalade regeringen följande. Det åliggande för medlemsstaterna att inrätta system för säkerhetsövervakningen som anges i direktivet genomförs i praktiken genom att Läkemedelsverket upprättat ett sådant system. Detta är emellertid en så central del av Läkemedelsverkets verksamhet att den lämpligen måste anges i antingen förordning eller lag. Eftersom vissa bestämmelser rörande bl.a. de åligganden som åvilar innehavare av godkännande som ett led i säkerhetsövervakningen redan i dag är införda i läkemedelslagen ter det sig lämpligt att även den grundläggande bestämmelsen om systemet för säkerhetsövervakning tas in i läkemedelslagen (prop. 2005/06:70 s. 140 f.).

Regeringens tidigare bedömning att de grundläggande bestämmelserna om säkerhetsövervakning bör finnas i läkemedelslagen bör alltså gälla. Vissa nya delar i direktivet lämpar sig för läkemedelsförordningen (2006:272), såsom kravet att den nationella behöriga myndigheten ska genomföra regelbundna granskningar av systemet och rapportera resultatet till kommissionen (artikel 101.2) samt rapporteringen till Eudra-vigilance-databasen (artikel 107a.4-5).

I 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen anges att Läkemedelsverkets system för säkerhetsövervakning ska utformas i enlighet med de riktlinjer från Europeiska kommissionen som meddelas enligt Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG och

Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG. Dessa riktlinjer är föremål för revidering. Det kan därmed bli nödvändigt att precisera Läkemedelsverkets ansvar för systemet för säkerhetsövervakning direkt i förordningen. Framförallt kan det behöva tillskapas bestämmelser med anledning av artikel 101.1 andra stycket läst tillsammans med recit 5.

- Andra delar, såsom artikel 102 och 107a.1, bör anges i förordningen med instruktion för Läkemedelsverket. Upprättande av webbportal kan lämpligen ske genom ett särskilt uppdrag till Läkemedelsverket.
- I artikel 101.3 anges att varje medlemsstat ska utse en behörig myndighet för säkerhetsövervakning. Läkemedelsverket är ensamt den myndighet i Sverige som ansvarar för säkerhetsövervakning. Förordningen med instruktion för Läkemedelsverket föreskriver redan idag att Läkemedelsverket är ansvarigt för tillsynen av läkemedel.

Myndigheternas system för säkerhetsövervakning ska enligt de nya reglerna omfatta felmedicinering och användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet samt exponering i arbetet t.ex. att en gravid kvinna får i sig foster-skadande ämne vid administreringen/hanteringen av cytostatika eller att en sjuksköterska får en allergisk reaktion när hon inandas antibiotika vid administrering till patient). Risker rörande arbetsmiljö hanteras idag av Arbetsmiljöverket och det är sällsynt att sådana incidenter rapporteras till Läkemedelsverket (totalt finns 53 rapporter registrerade mellan åren 1978 och 2010). De nya reglerna innebär att sådana incidenter kan komma att rapporteras till Läkemedelsverket i ökad omfattning som då har att hantera dem i enlighet med regelverket (artikel 101). Ansvar för risker i arbetsmiljö ska dock alltså åvila Arbetsmiljöverket. Någon förändring i ansvarsfördelningen mellan Läkemedelsverket och Arbetsmiljöverket är inte avsedd.

I artikel 107a anges att varje medlemsstat ska registrera alla misstänka biverkningar. Även i artikel 102 anges att medlemsstaterna ska vidta olika åtgärder med anledning av misstänkta biverkningar. Av recitet 5 framgår följande. Misstanke om en biverkning av ett läkemedel, dvs. att ett orsakssamband mellan ett läkemedel och en biverkning är åtminstone en rimlig möjlighet, bör vara skäl nog att rapportera detta. Därför bör termen misstänkt biverkning användas när det handlar om rapporterings-skyldighet. Direktivets artiklar läst tillsammans med recitet torde således innebära att Läkemedelsverkets system för säkerhetsövervakning även ska omfatta misstänkta biverkningar. 9 § läkemedelslagen bör därför ändras i enlighet därmed. I praktiken innebär ändringen ingen skillnad eftersom alla rapporter som skickas till Läkemedelsverket eller läkemedelsföretagen gäller misstänkta biverkningar.

5.2.2 Säkerhetsövervakning hos innehavaren av ett godkännande för försäljning

I likhet med vad som gäller för säkerhetssystemet hos Läkemedelsverket infördes i samband med genomförandet av direktiv 2004/27/EG bestämmelser om system för säkerhetsövervakning hos innehavaren av godkännandet för försäljning. De grundläggande skyldigheterna angavs i lagen medan de i direktiven angivna detaljbestämmelserna om säkerhetsövervakningen meddelades i läkemedelsförordningen (2006:272) och Läkemedelsverkets föreskrifter.

Vad gäller det system för säkerhetsövervakning som innehavaren av ett godkännandet för försäljning ska ha regleras det i artiklarna 104, 106a, 107, 107b i direktiv 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU. Till största delen bör artiklarna genomföras i Läkemedelsverkets föreskrifter såsom bestämmelserna i 104.3 b-e samt 107.3-5.

Vissa delar av artiklarna kräver dock lagändringar. I artikel 104 anges att innehavaren av godkännandet för försäljning med

hjälp av säkerhetssystemet ska göra en vetenskaplig utvärdering av all information. Bestämmelsen i 9 a § bör utformas i enlighet härmed. Vad gäller övriga bestämmelser i artikel 104 bör de lämpligen genomföras i Läkemedelsverkets föreskrifter.

I artikel 107 anges att varje medlemsstat ska registrera alla misstänka biverkningar. Av recitet 5 framgår följande. Misstanke om en biverkning av ett läkemedel, dvs. att ett orsakssamband mellan ett läkemedel och en biverkning är åtminstone en rimlig möjlighet, bör vara skäl nog att rapportera detta. Därför bör termen misstänkt biverkning användas när det handlar om rapporteringsskyldighet. Direktivets artiklar läst tillsammans med recitet torde således innebära att systemet för säkerhetsövervakning hos innehavaren av godkännandet för försäljning även ska omfatta misstänkta biverkningar. 9 a § läkemedelslagen bör därför ändras i enlighet därmed.

I 9 c § läkemedelslagen anges bl.a. att information om biverkningar som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten ska redovisas på ett objektivet sätt och får inte vara vilseledande. Denna bestämmelse genomförde artikel 104.9 i 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG (prop. 2005/06:70 s. 143 f.). I den artikeln regleras emellertid information som rör säkerhetsövervakning, inte bara biverkningar. Liknande lydelse anges i artikel 106a.1 i 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU. Mot bakgrund härav bör bestämmelsen i läkemedelslagen ändras så att det reglerar vad som gäller för information om säkerhetsövervakning i stort, inte enbart just biverkningar. Exempelvis kan innehavaren av ett godkännande tänkas vilja informera om att en förändring av risk/nyttaförhållandet, till följd av en analys, har förändrats.

Övriga bestämmelser i artikel 106a.1 är redan tillgodosedda genom 9 a § läkemedelslagen och 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen. I artiklarna 106a. 2-4 finns bestämmelser om att medlemsstaterna ska utbyta information. Dessa bestämmelser är redan genomförd genom 2 kap. 1 § läkemedelsförordningen (se prop. 2005/06:70 s. 156 f.).

5.3 Förnyat godkännande

Förslag: Tidpunkten för när ansökan om förnyelse av ett godkännande av ett humanläkemedel senast ska ha kommit in till Läkemedelsverket ändras från sex till nio månader.

Bedömning: Övriga ändringar i artikel 24 i direktiv 2001/83/EU, i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU, bör genomföras i Läkemedelsverkets föreskrifter.

Skälen för förslaget och bedömningen: Enligt 8 e § läkemedelslagen (1992:859) gäller ett godkännande för försäljning i fem år. Därefter kan förnyelse av godkännandet beslutas genom att Läkemedelsverket gör en ny bedömning på grundval av en uppdaterad dokumentation, som innehavaren av godkännandet ska ge in till Läkemedelsverket minst sex månader innan det ursprungliga godkännandet upphör att gälla. Vilken dokumentation som ska bifogas till en ansökan om förnyelse av ett godkännande framgår av Läkemedelsverkets föreskrifter om godkännande av läkemedel för försäljning m.m. (LVFS 2006:11). Huvudregeln är sedan att det förnyade godkännandet fortsättningsvis ska gälla utan tidsbegränsning. Om säkerhetsskäl motiverar det, ska godkännandet dock på nytt tidsbegränsas till fem år.

Bestämmelserna i 8 e § läkemedelslagen utgör delvis ett genomförande av artikel 24 i 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG (prop. 2005/06:70 s. 107 f.). Enligt artikel 24, i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU, ska vissa delar av artikeln ersättas med nya bestämmelser. Istället för att innehavaren av godkännandet för försäljning ska ge in dokumentation för ett förnyat godkännande senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla, anges nu att dokumentationen ska ges in senast nio månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla. Skälet till denna förlängning av tid är att sex månader i praktiken visat sig vara för kort tid för den handläggande myndigheten. Direktivet kräver således en lag-

ändring i denna del. Övriga ändringar av artikel 24 bör genomföras i Läkemedelsverkets föreskrifter.

Direktivet gäller endast humanläkemedel varför en ansökan om förnyelse av ett veterinärmedicinskt läkemedel alltjämt ska ha inkommit till Läkemedelsverket senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla.

5.4 Sakkunnig

Förslag: Det ska krävas att den sakkunnige även är verksam inom det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

Skälen för förslaget: I 9 b § läkemedelslagen (1992:859) anges att den som har fått ett läkemedel godkänt är skyldig att till sitt förfogande ha en sakkunnig med tillräcklig kompetens som fortlöpande ansvarar för säkerhetsövervakning av läkemedlet. Den sakkunnige ska vara bosatt i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES). Den sakkunnige ska ha till uppgift att upprätta ett system för insamling och granskning av biverkningsrapportering och att handha kontakten med kontrollmyndigheten i detta avseende (se prop. 1994/95:143 s. 25).

Vad gäller bestämmelsen om den sakkunniges bosättning är det ett genomförande av artikel 103 i direktiv 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG. I den artikeln angavs att den kvalificerade personen ska vara hemmahörande i gemenskapen. Av förarbetena till genomförandet angavs att begreppet "hemmahörande" i allt väsentligt torde motsvara det svenska bosättningsbegreppet (prop. 2005/06:70 s. 141).

Artikel 104.3 andra stycket ändras nu på så sätt att det anges att den kvalificerade personen ska uppehålla sig och vara verksam i unionen. Vad gäller lokutionen uppehålla sig framgår av andra översättningar att det inte är fråga om någon ändring. Den sakkunnige ska således alltjämt vara bosatt inom EES-området. Däremot kräver direktivet att den sakkunnige även är verksam i

unionen. Detta tillägg ska ske i 9 b § läkemedelslagen. Att den sakkunnige även ska vara verksam inom EES-området torde framförallt vara ett förtydligande och innebära att denne måste ha kunskap om det regelverk om säkerhetsövervakning som gäller inom EES-området.

5.5 Icke-interventionsstudier

5.5.1 Bakgrund och direktivets regler

Direktivet 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, innehåller nya bestämmelser om så kallade icke-interventionsstudier. I recit 28 i direktivet anges följande. Det är nödvändigt att införa harmoniserade vägledande principer och offentlig tillsyn av sådana, av de behöriga myndigheterna efterfrågade, icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts, som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning och som omfattar insamling av uppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal, vilket innebär att de inte omfattas av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel bör ansvara för tillsynen av sådana studier. Studier som efterfrågas av endast en behörig myndighet och som ska genomföras i endast en medlemsstat, efter det att ett läkemedel har godkänts för försäljning, bör övervakas av den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat i vilken studien är avsedd att genomföras. Det bör också fastställas bestämmelser för uppföljning vid behov av berörda godkännanden för försäljning inför antagandet av harmoniserade åtgärder i hela unionen.

Direktivet innehåller nya bestämmelser om att den behöriga myndigheten får kräva, antingen vid godkännandet eller efter

godkännandet, att det genomförs en icke-interventionsstudie. Dessutom innehåller direktivet bestämmelser om tillsyn över dessa studier.

Icke-interventionsstudier är idag inte reglerade och omfattas inte av läkemedelslagstiftningen. Det finns inte heller någon enhetlig definition av icke-interventionsstudier. I LVFS 2003:6 anges att med icke-interventionsstudie avses en studie där läkemedlet/läkemedlen förskrivs på sedvanligt sätt och i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning. Den specifika behandling som patient tilldelas bestäms inte i förväg i ett prövningsprotokoll utan faller inom ramen för gängse praxis och förskrivningen av läkemedlet är klart åtskild från beslutet att ta med patienten i studien. Inga ytterligare diagnostiska procedurer eller övervakningsprocedurer ska tillämpas på patienterna och epidemiologiska metoder ska användas för analysen av insamlade data.

Läkemedelsindustriföreningen har tagit fram regler för läkemedelsföretagens medverkan i genomförandet av icke-interventionsstudier (Policy 2010:1). Reglerna är bindande för branschens medlemsföretag. Av Policy 2010:1 framgår att alla studier som inte är kliniska läkemedelsprövningar enligt Läkemedelsverket men som läkemedelsföretag stödjer på något sätt omfattas av reglerna i policyn och benämns icke-interventionsstudier. Begreppet icke-interventionsstudier inbegriper bl.a. kvalitetsprojekt, uppföljningsstudier och observationsstudier. Av Policy 2010:1 framgår vidare att för de studier och projekt som omfattas av regler om icke-interventionsstudier gäller att avtal måste tecknas med samtliga berörda huvudmän om medarbetare i den offentliga hälso- och sjukvården deltar, eller när det gäller privat sjukvård, om studien eller projektet kan medföra kostnader för huvudmannen (t.ex. i form av förskrivning av läkemedel).

Av Policy 2010:1 framgår bl.a. följande förutsättningar för att få vidta icke-interventionsstudier:

Studien sker inom ordinarie sjukvård.

a. Förskrivningen av eventuella läkemedel som studeras är klart åtskild från beslutet att ta med patienten i studien.

b. Läkemedel förskrivs på sedvanligt sätt och i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning. Läkemedelskonsulentens medverkan får endast vara av administrativ karaktär och under tillsyn från medicinska avdelningen som även skall tillse att konsulenten har relevant utbildning. Konsulentens medverkan får inte vara kopplad till förskrivning av läkemedel.

c. Studien skall genomföras i sådana former att parterna bibehåller full trovärdighet och en oberoende ställning i förhållande till varandra. Studien skall inte medföra åtagande eller förväntning ifråga om förskrivning eller användning av läkemedelsföretagets produkter.

d. Ekonomisk ersättning för extraresurser för genomförande av icke-interventionsstudier ska endast utgå i de fall arbetsbelastningen inom ramen för studien, uppenbart övergår personalens ordinarie ansvars-/arbetsuppgifter i den dagliga verksamheten.

Studierapportering. En sammanfattning av rapporten/publikationen skall analyseras och inom skälig tid delges läkemedelsföretagets medicinska avdelning. Den medicinska avdelningen skall föra en förteckning över sådana rapporter vilka skall behållas under en skälig tid. Rapport/publikation skall vara klar senast 12 månader efter avslutad studie och delges deltagande kliniker och i förekommande fall berörd myndighet. Om studien visar på ett resultat som är viktigt ur risk- eller nyttyosynpunkt, skall sammanfattningen av rapporten/publikationen omgående sändas till berörd myndighet.

Offentliggörande. I likhet med motsvarande bestämmelser vid kliniska provningar ska läkemedelsföretag offentliggöra sådana uppgifter som anges i sammanfattningen av rapporten/publikationen även för icke-interventionsstudier.

För icke-interventionsstudier ska alltid en ansökan skickas in till regional etikprövningsnämnd. Eftersom det i majoriteten av studierna rör sig om hantering av känsliga personuppgifter (hälsa) omfattas studierna av personuppgiftslagen och

patientdatalagen och de ska därmed etikgodkännas för att kunna genomföras, oavsett om patienten gett sitt samtycke eller inte. Etikprövningsnämnderna beslutar också om patienterna behöver ge skriftligt informerat samtycke eller ej.

5.5.2 Överväganden, förslag och bedömning:

Förslag: En studie av ett humanläkemedels säkerhet som vidtas efter att det har godkänts och som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet av försäljning, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (icke-interventionsstudie) ska inte få genomföras om studien innebär att användningen av läkemedlet gynnas.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka en slutrapport till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna har avslutats. Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får medge undantag från kravet på rapportering.

Det ska i lagen tas in en upplysning om att bestämmelser om etikprövning finns i lagen om etikprövning av forskning som avser människor.

Beslut om tillstånd för icke-interventionsstudie ska fattas inom den tid som regeringen föreskriver.

Om godkännandet för försäljning av ett humanläkemedel är förenat med ett villkor om att företa en icke-interventionsstudie får studien endast genomföras sedan tillstånd har meddelats av Läkemedelsverket. Ett sådant tillstånd får meddelas om studien

1. inte innebär att användningen av läkemedlet gynnas,
2. är utformad på ett sätt som motsvarar syftet med studien, och
3. inte är en sådan klinisk läkemedelsprövning som kräver tillstånd av Läkemedelsverket.

Större ändringar av studien får endast vidtas efter tillstånd av Läkemedelsverket.

Bestämmelsen om tillstånd att företa en icke-interventionsstudie samt att större ändringar av studien endast får vidtas efter tillstånd av Läkemedelsverket ska inte gälla för traditionella växtbaserade läkemedel.

Bedömning: Artikel 21a bör genomföras i läkemedelsförordningen. Artikel 22a, 107m.5 är redan tillgodosedd i svensk rätt.

Skälen för förslaget och bedömningen: Som framgår ovan saknas det särskilda bestämmelser om s.k. icke-interventionsstudier. Bestämmelserna i personuppgiftslagen (1998:204), patientdatalagen (2008:355) samt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor kan dock vara tillämplig på sådana studier. Frågan är om direktivet 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, kräver att dessa studier regleras särskilt. Flertalet av de nya bestämmelserna om icke-interventionsstudier är utformade på samma sätt som de som gäller för kliniska prövningar, t.ex. att det krävs tillstånd innan studien får påbörjas, att större förändringar av protokollet kräver ett nytt tillstånd och att en slutrapport ska skickas till den behöriga myndigheten inom en viss tid, se 13-14 §§ läkemedelslagen samt läkemedelsförordningen (2006:272) och Läkemedelsverkets föreskrifter.

Godkännande med villkor att företa en studie

I artikel 21a i direktiv 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, anges att ett godkännande för försäljning av ett läkemedel får beviljas med minst ett av följande villkor:

- a) Vissa av de åtgärder för att säkerställa säker användning av läkemedel som ingår i riskhanteringssystemet ska vidtas.
- b) Det ska göras säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts.

- c) Strängare krav på registrering eller rapportering av misstänkta biverkningar än dem som avses i avdelning IX ska uppfyllas.
- d) Andra villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet ska iakttas.
- e) Det finns ett system för säkerhetsövervakning som är adekvat.
- f) Effektstudier ska genomföras efter det att läkemedlet godkänts i de fall då farhågor rörande vissa aspekter av dess effekt har identifierats och endast kan skingras efter det att läkemedlet har marknadsförts. Ett sådant krav på att genomföra dessa studier ska grunda sig på delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 22b med beaktande av de vetenskapliga riktlinjerna som omnämns i artikel 108 a.

I artikel 21a anges att ett godkännande för försäljning av ett läkemedel får beviljas med vissa uppräknade villkor som rör säkerheten hos ett läkemedel. Av 6 § andra läkemedelslagen (1992:859) framgår att ett godkännande av ett läkemedel får förenas med villkor. I 3 kap. 19 § läkemedelsförordningen (2006:272) anges att beslut om villkor enligt 6 § andra stycket läkemedelslagen ska utformas i enlighet med vad som föreskrivs om villkor vid godkännande för försäljning i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG, eller i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG.

Det är lämpligt att de villkor som anges i artikel 21a tas in i läkemedelsförordningen. Direktivets krav i denna del kräver således inte lagändring.

Det bör nämnas att det av artikel 16g.1 i direktivet framgår att artikel 21a inte ska gälla för traditionella växtbaserade läkemedel (TVBL). Det framgår också av 2 c § tredje stycket läkemedelslagen att bestämmelserna om i 6 § andra-fjärde styckena om villkor m.m. inte ska gälla för TVBL. Läkemedelsverket kan således inte godkänna (registrera) ett TVBL med villkor att företa en studie.

Studier efter det att läkemedlet är godkänt

I artikel 22a i direktiv 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, anges att sedan ett godkännande för försäljning har beviljats får den nationella behöriga myndigheten kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning:

a) gör en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts, om det finns farhågor rörande risker med ett godkänt läkemedel. Om samma farhågor föreligger för mer än ett läkemedel ska den nationella behöriga myndigheten, efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, uppmana berörda innehavare av godkännande för försäljning att göra en gemensam säkerhetsstudie efter det att läkemedlen godkänts,

b) gör en effektstudie efter det att läkemedlet godkänts, när kunskapen om sjukdomen eller den kliniska metodologin tyder på att tidigare utredningar av ett läkemedels effektivitet kan bli föremål för betydande ändringar. Kravet att utföra effektstudien efter det att läkemedlet godkänts ska grunda sig på de delegerade akter som antagits med stöd av artikel 22b, samtidigt som hänsyn tas till de vetenskapliga riktlinjer som avses i artikel 108a.

Av 4 § läkemedelslagen (1992:859) framgår att ett läkemedel ska vara av god kvalitet och vara ändamålsenligt. Ett läkemedel är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. I 12 § 1 läkemedelslagen anges att Läkemedelsverket får ändra ett godkännande om den som fått ett föreläggande enligt 10 § inte kan visa att läkemedlet fortfarande uppfyller kraven för godkännande. I 10 § anges att Läkemedelsverket får förelägga den som fått godkännandet att visa att läkemedlet fortfarande uppfyller kraven för godkännandet. I 12 § 4 anges att Läkemedelsverket får ändra ett godkännande om de grundläggande förutsättningarna för godkännandet, i andra fall än som anges i 12 § 1-3, inte längre föreligger.

Av artikel 22a i direktiv 2001/83/EG, i dess lydelse enligt 2010/84/EU, framgår att Läkemedelsverket får kräva att innehavaren av ett godkännande för försäljning, efter det att godkännandet har beviljats, vidtar säkerhetsstudier. Det kan, efter det att godkännandet har beviljats, ha framkommit information som tyder på att det finns risker med läkemedlet. Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska ges möjlighet att lämna synpunkter på detta krav. Om Läkemedelsverket vidhåller sitt krav, ska verket kunna ändra godkännandet så att kravet ingår som ett villkor för godkännandet.

Läkemedelsverket kräver redan idag med stöd av läkemedelslagen att innehavare av ett godkännande för försäljning vidtar vissa säkerhetsåtgärder, inbegripet studier, efter det att läkemedlet har godkänts. Läkemedelsverket kan också, med stöd av läkemedelslagen, ändra godkännandet för försäljning och förena det med villkor. Som föreslås ovan kommer de olika villkoren att regleras i läkemedelsförordningen. Direktivets krav i denna del föranleder således inte någon åtgärd. Det bör i detta sammanhang påpekas att artikel 22a inte gäller för traditionella växtbaserade läkemedel (TVBL), se artikel 16g.1. Läkemedelsverket kan således inte kräva att sådana studier vidtas avseende TVBL. Vidare gäller direktivet endast humanläkemedel.

Tillsyn

Som ett nytt kapitel i den nya avdelningen om säkerhetsövervakning införs genom direktivet 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, nya bestämmelser om tillsyn av studier efter det att läkemedlet har godkänts. Av artiklarna och recit 28 framgår att studier som efterfrågas av endast en behörig myndighet och som ska genomföras i endast en medlemsstat, efter det att ett läkemedel har godkänts för försäljning, bör övervakas av den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat i vilken studien är avsedd att genomföras. Övriga

studier bör övervakas av Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

Artiklarna 107m och 107n innehåller bestämmelser om s.k. icke-interventionsstudier. Bestämmelserna i artikel 107m avser samtliga sådana studier medan artikel 107n endast avser sådana studier som vidtas till följd av ett villkor vid godkännandet.

Studier som genomförs frivilligt

Som framgår av artikel 107m.1 ska bestämmelserna i artikel 107m tillämpas på samtliga icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten har godkänts. För att bestämmelsen ska vara tillämplig ska studien inledas, genomföras och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning och omfatta insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. Sådana studier kan vidtas antingen frivilligt eller som ett krav från den behöriga myndigheten.

I artikel 107m anges att studierna inte ska genomföras om det faktum att studien görs innebär att användningen av ett läkemedel gynnas. Vidare anges att ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts endast ska omfatta kompensation för tid och utgifter. Det framgår att den nationella behöriga myndigheten får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in protokoll och resultatrapporter till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien har genomförts. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka slutrapporten till behöriga myndigheter i den medlemsstat där studien genomfördes inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats. Medan studien pågår ska innehavaren av godkännandet för försäljning övervaka de uppgifter som framkommit och analysera deras konsekvenser för risk/nyttaförhållandet för det berörda läkemedlet. All ny information som kan påverka risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel ska lämnas till de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning i enlighet med artikel 23.

Av artikel 107m.8 framgår att artiklarna 107n-107q uteslutande ska tillämpas på de studier som avses i punkt 1 vilka utförs till följd av ett krav i enlighet med artikel 21a eller 22a, dvs. inte sådana studier som vidtas frivilligt.

Läkemedelsindustriföreningen har tagit fram riktlinjer när det gäller icke-interventionsstudier, som i stora delar överensstämmer med direktivets bestämmelser (Policy 2010:1), se ovan. Riktlinjerna är dock inte tvingande. Med hänsyn till utformningen av de redovisade bestämmelserna i direktiv 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, torde de nya skyldigheter som åvilar innehavaren av ett godkännande för försäljning ha sådan karaktär att de kräver lagform. Även om hanteringen av dessa studier hittills, såvitt det är känt, har fungerat väl bör direktivets bestämmelser genomföras dels genom ändringar i läkemedelslagen (1992:859), dels genom att regeringen eller Läkemedelsverket, enligt bemyndigande, meddelar föreskrifter i enlighet med direktivets krav.

Det bör följaktligen i läkemedelslagen anges att studier avseende säkerhet som vidtas i Sverige efter det att produkten har godkänts och som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet av försäljning, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal inte får genomföras om studien innebär att användningen av läkemedlet gynnas. Denna bestämmelse avser såväl studier som vidtas frivilligt som de studier som utförs till följd av ett villkor vid godkännandet.

Läkemedelsverket kommer att utöva tillsyn över studierna och kan med stöd av läkemedelslagen meddela de förelägganden och förbud som behövs för efterlevnaden av lagen. Beslut om föreläggande eller förbud får förenas med vite. Verket har även rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen. Verket kan således t.ex. vid vite förelägga ett företag att upphöra med studien om det visar sig att användningen av ett läkemedel gynnas. Vid bedömningen av huruvida användningen av ett läkemedel gynnas om studien vidtas kan Läkemedelsverket söka ledning i Policy 2010:1. Av kommissionens

förslag till direktiv framgår också att denna artikel föreslogs för att förhindra att studierna sker i reklamsyfte (KOM(2008) 665 slutlig).

Vidare bör det i läkemedelslagen anges att innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka en rapport om resultatet av studien till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats. Även denna bestämmelse avser såväl studier som vidtas frivilligt som de studier som utförs till följd av ett krav från Läkemedelsverket (jfr artikel 107p.1). Av artikel 107p framgår att den nationella behöriga myndigheten får göra ett skriftligt undantag från bestämmelsen om slutrapportering inom tolv månader. Det bör därför anges att regeringen, eller den myndighet som regeringen bestämmer, får medge undantag från kravet. Det bör i detta sammanhang påminnas om att direktivet endast gäller för humanläkemedel, inte veterinärmedicinska läkemedel.

Av artikel 107p.3 i direktivet framgår att innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna en sammanfattning av resultatet av studien tillsammans med slutrapporten. Informationen ska lämnas på elektronisk väg. Det framgår inte av direktivet vilken typ av uppgifter som slutrapporten ska innehålla. Som en jämförelse med vad som gäller för kliniska prövningar kan nämnas att en slutrapport innehåller en sammanfattning av hur studien har utförts och vilka resultat som har framkommit. Detsamma bör gälla för slutrapporten om icke-interventionsstudier. Föreskrifter om vilka uppgifter en slutrapport ska innehålla och om på vilket sätt rapporteringen ska ske utgör verkställighetsföreskrifter som regeringen har rätt att besluta om med stöd av 8 kap. 7 § regeringsformen. Enligt regeringsformen kan regeringen överlåta åt en myndighet under regeringen att meddela bestämmelser i frågan.

I artikel 107m.4 anges att ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts endast ska omfatta kompensation för tid och utgifter. Bestämmelsen torde ha till syfte att förhindra mutbrott och bestickning. Bestämmelser om mut-

brott och bestickning finns i 17 kap. 7 § respektive 20 kap. 2 § brottsbalken. Artikel 107m.4 är således redan tillgodosedd.

I artikel 107m.5 anges att den nationella behöriga myndigheten får begära att innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in protokoll och resultatrapporter till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien har genomförts. Med protokoll torde avses detsamma som gäller vid kliniska prövningar, dvs. ett dokument som bl.a. beskriver syften, utformning, metodik, statistiska överväganden och organisation av en studie (Läkemedelsverkets föreskrifter LVFS 2003:6). Läkemedelsverket kommer med stöd av 10 § läkemedelslagen att kunna förelägga innehavaren att ge in den information som anges i direktivet. Artikel 107m.5 är således redan tillgodosedd.

I artikel 107m.7 anges att innehavaren av godkännandet för försäljning ska övervaka de uppgifter som framkommer medan studien pågår och analysera konsekvenserna för risk/nytta-förhållandet samt att all ny information som kan påverka det förhållandet rapporteras till den behöriga myndigheten. I 9 a § läkemedelslagen anges att den som har fått ett läkemedel godkänt ska följa utvecklingen på läkemedelsområdet samt som ett led i säkerhetsövervakningen registrera, lagra, utvärdera och rapportera information. Av 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen (2006:272) framgår att innehavaren ska rapportera biverkningar till Läkemedelsverket. Vad gäller artikel 107m.7 får den bestämmelsen därmed redan anses tillgodosedd genom 9 a § läkemedelslagen och 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen.

Som framgår av artikel 16g.1. ska bl.a. artiklarna 101-108b gälla även för traditionellt växtbaserade läkemedel (TVBL). Den föreslagna bestämmelsen kommer således att bli tillämplig vid en frivillig icke-interventionsstudie av ett TVBL. Däremot gäller inte artikel 21a och 22a för TVBL. Läkemedelsverket kan därför inte kräva att en sådan studie vidtas avseende ett TVBL.

Studier som vidtas till följd av krav från Läkemedelsverket

I artikel 107n anges följande:

1. Innan en studie görs ska innehavaren av godkännandet för försäljning vara skyldig att lämna ett utkast till protokoll till Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, med undantag för studier som ska utföras endast i en medlemsstat som begär studien enligt artikel 22a. För sådana studier ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna ett utkast till protokoll till den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien genomförs.

2. Inom 60 dagar efter det att utkastet till protokoll har lämnats ska den nationella behöriga myndigheten eller Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt,

a) lämna ett godkännande av utkastet till protokoll,

b) lämna ett meddelande om invändning, som i detalj ska ange skälen för invändningen, i något av följande fall:

i) den anser att användningen av ett läkemedel gynnas av att studien görs,

ii) den anser att studien är utformad på ett sätt som inte motsvarar syftet med den, eller

c) lämna ett meddelande till innehavaren av godkännandet för försäljning om att studien är en klinisk prövning som omfattas av direktiv 2001/20/EG.

3. Studien får inledas endast när den har godkänts skriftligt av den nationella behöriga myndigheten eller Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt.

Om ett sådant godkännande som avses i punkt 2 a har lämnats ska innehavaren av godkännandet för försäljning vidarebefordra protokollet till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där studien ska genomföras och får därefter inleda studien i enlighet med det godkända protokollet.

Artiklarna 107n-107q innehåller således bestämmelser om sådana studier som vidtas efter ett krav från Läkemedelsverket (artikel

107m.8). Som framgår ovan kan Läkemedelsverket ändra ett godkännande för försäljning och förena det med villkor om att innehavaren av godkännandet för försäljning t.ex. ska vidta en säkerhetsstudie. Direktivet anger att innan en studie görs ska innehavaren av godkännandet för försäljning vara skyldig att lämna ett utkast till protokoll till Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (107n.1). Vad gäller studier som ska utföras endast i en medlemsstat som begär studien ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna ett utkast till protokoll till den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien genomförs. Detta innebär således att för de fall studien enbart ska utföras i Sverige och Läkemedelsverket har begärt att studien vidtas ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna ett utkast till protokoll till Läkemedelsverket.

Av direktivet följer sedan att antingen den nationella behöriga myndigheten eller, beroende på vad som är lämpligt, Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska godkänna utkastet till protokoll eller lämna meddelande om invändning som antingen kan bestå i att verket anser att användningen av ett läkemedel gynnas om studien görs, att studien är utformad på ett sätt som inte motsvarar syftet med den eller att studien är en klinisk prövning. Studien får endast indelas när den har godkänts skriftligen. En sådan bestämmelse bör tas in i läkemedelslagen (1992:859). Tillstånd innan verksamheten får inledas krävs också på andra områden som är EU-reglerade, t.ex. kliniska prövningar. Grunderna för när tillstånd ska beviljas eller inte bör vara i enlighet med direktivets ordalydelse. Läkemedelsverkets beslut om tillstånd för att få vidta en icke-interventionsstudie kommer att kunna överklagas, se 28 § läkemedelslagen.

Det förefaller ha överlämnas åt medlemsstaterna att reglera i vilka fall det är Läkemedelsverket som ska godkänna studien och i vilka fall det är Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel för säkerhetsövervakning som ska godkänna studien. Det är lämpligt att Läkemedelsverket beslutar om tillstånd i de fall verket har begärt att studien ska genomföras

och studien enbart genomförs i Sverige. Det följer även av artikel 107n.1 att i de fallen ska protokollet lämnas till verket varför det förefaller naturligt att verket också beslutar om huruvida studien ska godkännas. Läkemedelsverket bör dock inte kunna meddela tillstånd vad avser en studie som ska genomföras i ett annat medlemsland även om det är Läkemedelsverket som kräver studien. Inte heller för det fallet att studien ska genomföras i Sverige men det är en behörig myndighet i ett annat medlemsland som har krävt studien bör Läkemedelsverket fatta beslut om att godkänna studien. Läkemedelsverket kommer dock att utöva tillsyn över samtliga studier som företas i Sverige.

Föreskrifter om vilka uppgifter protokollet och ansökan om tillstånd ska innehålla utgör verkställighetsföreskrifter som regeringen har rätt att besluta om med stöd av 8 kap. 7 § regeringsformen. Enligt regeringsformen kan regeringen överlåta åt en myndighet under regeringen att meddela bestämmelser i frågan.

Av artikel 107n.2 följer att Läkemedelsverket inom 60 dagar efter det att utkastet till protokoll har lämnats ska fatta sitt beslut. Enligt 20 § läkemedelslagen (1992:859) ska beslut i vissa frågor fattas inom den tid som regeringen bestämmer. Sådana bestämmelser finns i läkemedelsförordningen (2006:272). Det föreslås att det av läkemedelslagen framgår att beslut av Läkemedelsverket om tillstånd att företa en icke-interventionsstudie ska fattas inom den tid regeringen föreskriver. Den tidsfrist som ska anges för Läkemedelsverkets handläggning bör tas in i läkemedelsförordningen.

I artikel 107p.2 anges att innehavaren av ett godkännande för försäljning vid behov ska lämna en ansökan om ändring av godkännandet för försäljning. Av 9 a § läkemedelslagen framgår att den som har fått ett läkemedel godkänt ska följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs. Av 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen framgår att om en innehavare av ett godkännande får kännedom om omständigheter som utgör skäl att anta att uppgifter eller handlingar som ligger till grund för godkännandet

inte är riktiga eller bör kompletteras är denne skyldiga att omedelbart rapportera detta till Läkemedelsverket. Läkemedelsverket får också med stöd av 12 § läkemedelslagen besluta att ett godkännande ska ändras under vissa förutsättningar. Direktivets krav i denna del är således redan tillgodosedd.

Av artikel 107o framgår att om en innehavare av ett godkännande för försäljning vill genomföra större ändringar av protokollet efter det att studien har påbörjats ska denne ansöka om nytt tillstånd. En sådan bestämmelse bör tas in i läkemedelslagen. Motsvarande bestämmelse finns vad gäller kliniska prövningar. Kommissionen ska anta bestämmelser om formatet för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om säkerhetsstudierna efter det att produkten godkänts (artikel 108). För att underlätta genomförandet av säkerhetsövervakningen ska även EMA i samarbete med behöriga myndigheter och andra behöriga parter utarbeta vägledning till god praxis vad gäller säkerhetsövervakningen och en vetenskaplig vägledning. Exempel på större ändringar av protokollet kan vara sådana parametrar som ändrar analysresultatet, t. ex. ändrad design eller antal patienter i studien.

Av 2 c § tredje stycket läkemedelslagen framgår vilka bestämmelser i läkemedelslagen som inte ska gälla för traditionella växtbaserade läkemedel (TVBL). Som framgår ovan gäller varken artikel 21a eller 22a för TVBL, se artikel 16g.1. Läkemedelsverket kan således inte kräva att sådana studier ska vidtas avseende TVBL. Den föreslagna bestämmelsen om tillstånd att företa en icke-interventionsstudie samt att större ändringar av studien endast får vidtas efter tillstånd av Läkemedelsverket, avser endast studier till följd av ett krav från Läkemedelsverket. Eftersom Läkemedelsverket inte kan kräva att dessa studier ska vidtas beträffande TVBL ska den föreslagna bestämmelsen inte heller gälla för TVBL. Ett tillägg måste därför ske i 2 c § tredje stycket läkemedelslagen så att det framgår att bestämmelsen om tillstånd att företa en icke-interventionsstudie samt att större ändringar av studien endast får vidtas efter tillstånd av Läkemedelsverket, inte ska gälla för traditionella växtbaserade läkemedel.

Direktivet gäller endast gällande humanläkemedel, inte veterinärmedicinska läkemedel.

5.6 Unionsförfarande

Förslag: Hänvisningar i läkemedelslagen till artikel 36 i 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG ska utgå.

Skälen för förslaget: I 6 a och 6 d §§ läkemedelslagen (1992:859) anges bl.a. att Läkemedelsverket ska meddela de beslut som följer av kommissionens avgöranden och beslut. Bland annat anges att Läkemedelsverket ska meddela det beslut som kommissionen meddelat i enlighet med artikel 36.1 i 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG. Artikel 36 ska utgå. Följaktligen ska hänvisningarna i 6 a och 6 d §§ läkemedelslagen tas bort. Syftet med att artikeln ska utgå är att förtydliga förfarandet för all unionsomfattande bedömning av säkerhetsfrågor rörande läkemedel efter det att godkännande för försäljning utfärdats. Antalet förfaranden begränsas därmed till två, dels dem som grundar sig på artikel 31 och dels dem som medger en snabb utvärdering och är avsedda att tillämpas när skyndsamma åtgärder bedöms vara nödvändiga. Det skyndsamma förfarandet grundar sig och beskrivs i artiklarna 107i-k.

5.7 Samordningsförfarande avseende säkerhetsövervakning

Bedömning: Ändringarna av artiklarna 27, 31.1 samt de nya artiklarna 106a, 107b.2 och 107c bör genomföras i läkemedelsförordningen.

Skälen för bedömningen: Direktiv 2010/84/EU ändrar artiklarna 27, 31.1. samt inför nya bestämmelser i artiklarna 106a, 107b.2 och 107c. Samordningsgruppen (CMD(h)) får ett utökat mandat så att dess arbete även omfattar granskning av frågor om säkerhetsövervakning av alla läkemedel som godkänts av medlemsstaterna. Gruppen stärks genom att tydliga regler om vilka expertkunskaper som krävs, förfarandena för att uppnå överenskommelser eller inte ställningstaganden, öppenhet, ledamöternas oberoende och tystnadsplikt, samt behovet av samarbete mellan unionsorgan och nationella organ stärks. Samordningsgruppen ska utgå från rekommendationerna från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel när den fullgör sin säkerhetsövervakning. Gruppen ska komma överens om en enda ståndpunkt när ett läkemedel är godkänt i fler än en medlemsstat. Uppgifterna för samordningsgruppen är idag reglerade i 3 kap. 7 och 11 §§ i läkemedelsförordningen samt 3 kap. 14 och 15 §§ läkemedelsförordningen. Genomförandena föreslås även i framtiden att läggas på denna normnivå.

5.8 Övriga ändringar

Bedömning: Det krävs inte någon åtgärd med anledning av artiklarna 21.3, 22, 22c.2, 24 (vissa delar), 31, 102f, 103, 104a (vissa delar), 105, 111 116, 117.3 och 126a i direktivet.

Artiklarna 1, 8-11, 21.4, 22c.1, 23, 24 (vissa delar) 59, 63.3, 101.2-3, 102a-e, 104a (vissa delar) och 106 i direktivet bör genomföras i läkemedelsförordningen eller Läkemedelsverkets föreskrifter.

Skälen för bedömningen: Bestämmelser om säkerhetsövervakning finns framförallt i Läkemedelsverkets föreskrifter. De flesta av direktivets nya bestämmelser kommer också att kunna genomföras i verkets föreskrifter, nämligen

artikel 1 (definitioner) och 8-11 (om märkning), 59 (om märkning), 63.3 (om märkning).

Artikel 21.3 ersätts med en ny bestämmelse. Istället för att ange att den behöriga myndigheten ska offentliggöra godkännandet för försäljning tillsammans med sammanfattningen av produktens egenskaper anges att myndigheten ska offentliggöra godkännandet tillsammans med bipacksedeln, produktresumén och alla villkor som fastställts i enlighet med artiklarna 21a, 22 och 22a, tillsammans med tidsfrister för uppfyllandet av dessa villkor för varje läkemedel som de har godkänt. Med begreppet offentliggöras i detta sammanhang torde inte avses att den aktuella myndigheten aktivt måste kungöra eller på annat sätt publicera besluten utan endast att besluten i fråga ska hållas tillgängliga för den som önskar ta del av dem. För detta talar att det i flera andra översättningar av direktiven sägs att handlingarna ska göras "tillgängliga" (jfr prop. 2005/06:70 s. 157). De aktuella besluten är offentliga handlingar som den som önskar fritt kan ta del av i enlighet med tryckfrihetsförordningens bestämmelser. Beslut om att bevilja ett godkännande för försäljning offentliggörs också på Läkemedelsverkets webbsida på Internet. Således kommer även bipacksedeln, produktresumén och alla villkor som fastställts i enlighet med artiklarna 21a, 22 och 22a, tillsammans med tidsfrister för uppfyllandet av dessa villkor för varje läkemedel som de har godkänt att vara tillgängliga för envar att ta del. Artikelns förordning leder därför inte någon åtgärd.

Artikel 21.4 ersätts med en ny bestämmelse och som anger att den nationella behöriga myndigheten ska utarbeta en utredningsrapport rörande resultaten av studierna m.m. Förändringen består i att utredningsprotokoll ska bytas ut mot utredningsrapport samt att denna rapport även ska innehålla kommentarer avseende riskhanteringssystemet och systemet för säkerhetsövervakning av det aktuella läkemedlet. Vidare anges att utredningsrapporten ska innehålla en sammanfattning. I och med att artikeln riktar sig mot Läkemedelsverket bör genomförandet ske i förordning.

Artikel 22 ersätts med en ny bestämmelse. Artikeln har genomförts genom framförallt 6 § läkemedelslagen och 3 kap. 19 § läkemedelsförordningen samt i Läkemedelsverkets föreskrifter. Ändringen i första stycket är framförallt språklig och föranleder inte någon ändring. Näst sista meningen i artikeln "För att det ursprungliga godkännandet skall fortsätta att gälla måste villkoren omprövas årligen." har ersatts med "Frågan om godkännandet för försäljning ska fortsätta att gälla ska sammanhånga med den årliga omprövningen av dessa villkor." (nytt tredje stycke). Att villkor ska omprövas årligen för att godkännandet ska fortsätta att gälla framgår av 6 § andra stycket andra meningen läkemedelslagen. Inte heller denna ändring föranleder någon åtgärd.

Artikel 22c.1 är ny och anger att innehavaren av ett godkännande för försäljning i sitt riskhanteringssystem ska införa de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a. I 9 a § läkemedelslagen och 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen anges de skyldigheter som åvilar en innehavare av ett godkännande när det gäller systemet för säkerhetsövervakning (prop. 2005/06:70 s. 135 och 251). Med riskhanteringssystem avses en rad säkerhetsövervakningsåtgärder och ingripanden som utformats för att identifiera, specificera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel, och de omfattar också en bedömning av åtgärdernas och ingripandens effektivitet (artikel 1 d). Artikeln bör genomföras i Läkemedelsverkets föreskrifter.

Artikel 22c.2 är ny och anger att medlemsstaterna ska meddela myndigheten, dvs. EMA, vilka godkännanden för försäljning som de har beviljat med förbehåll för de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a. I 2 kap. 1 § läkemedelsförordningen anges att Läkemedelsverket ska fullgöra de skyldigheter att lämna underrättelser eller att i övrigt lämna ut uppgifter eller handlingar som ankommer på bl.a. medlemsstater. Artikeln är således redan tillgodosedd i svensk rätt.

Artikel 23 ersätts med en ny bestämmelse. Ändringarna i 23.1 är endast av språklig karaktär. I artikel 23.2 anges att innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna nya uppgifter som

kan medföra ändringar till den behöriga myndigheten. I artikel 23.2 har ordet "omedelbart" bytts ut mot "snarast" respektive "skyndsamt". I 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen (2006:272) anges att om en innehavare av ett godkännande får kännedom om omständigheter som utgör skäl att anta att uppgifter eller handlingar som ligger till grund för godkännandet inte är riktiga eller bör kompletteras är denne skyldig att omedelbart rapportera detta till Läkemedelsverket. Artikeln föranleder således en ändring i läkemedelsförordningen.

I artikel 23.2 har även tagits in närmare bestämmelse om vilken typ av information som innehavaren ska lämna till den behöriga myndigheten, nämligen att information ska innehålla både positiva och negativa resultat av kliniska prövningar eller andra studier vid alla indikationer och i alla populationer, oberoende av om detta är infört i godkännandet för försäljning, samt uppgifter om läkemedlets användning där denna användning inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning. Detta bör genomföras i Läkemedelsverkets föreskrifter.

Bestämmelsen i artikel 23.3 är ny och anger att innehavaren av godkännandet ska se till att produktinformationen är vetenskapligt uppdaterad. Artikeln bör genomföras i Läkemedelsverkets föreskrifter.

I 23.4 första stycket finns en bestämmelse om att innehavaren av godkännandet för försäljning fullt ut och utan dröjsmål ska besvara en begäran från myndigheten om uppgifter som visar att risk/nyttaförhållandet fortfarande är gynnsamt. Med nytta/riskförhållande avses en utvärdering av ett läkemedels positiva terapeutiska effekter i förhållande till varje risk som har att göra med läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt med avseende på användarens hälsa eller folkhälsan (prop. 2005/06:70 s. 105). Enligt 10 § läkemedelslagen ska Läkemedelsverket fortlöpande kontrollera ett läkemedel som har godkänts och pröva om godkännandet fortfarande bör gälla. Läkemedelsverket får förelägga den som fått godkännandet att visa att läkemedlet fortfarande uppfyller kraven för godkännandet. För att ett godkännande ska

beviljas krävs bl.a. enligt 4 § läkemedelsagen att läkemedlet är ändamålsenligt. Ett läkemedel är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. Den närmare innebörden av begreppet ändamålsenlighet ska enligt förarbetena fastställas i rättstillämpningen (prop. 1991/92:107 s. 79). Begreppet motsvarar i allt väsentligt direktivens nytta/riskförhållande. Det innebär att Läkemedelsverket redan i dag kan förelägga en innehavare av ett godkännande för försäljning att visa att nytta/riskförhållandet är gynnsamt. Regeringen gjorde den bedömningen att bestämmelsen i artikel 23 om att innehavare är skyldig att besvara en begäran från verket redan är uppfyllt genom läkemedelslagens bestämmelse om föreläggande (s. 105). Även denna nya ändring omfattas av nuvarande bestämmelser. Något ytterligare genomförande behövs således inte.

Bestämmelsen i andra stycket är ny och innebär att den nationella behöriga myndigheten när som helst får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar en kopia av master file för systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska översända kopian senast sju dagar efter det att begäran har mottagits. Av artikel 1 d) framgår att med master file för systemet för säkerhetsövervakning avses en detaljerad beskrivning av det system, för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända läkemedel.

Av 24 § läkemedelslagen framgår att Läkemedelsverket har rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen. En kopia av master file för systemet för säkerhetsövervakning måste vara en sådan handling som Läkemedelsverket har rätt att begära in, varför detta inte behöver regleras.

Av artikeln framgår även att innehavaren av godkännandet för försäljning ska översända kopian senast sju dagar efter det att begäran har mottagits. Det är inte reglerat vilka tidsfrister som ska gälla för Läkemedelsverket vid dess tillsyn. En snabb handläggning måste balanseras mot förvaltningslagens (1986:223)

bestämmelser om den enskildes rättssäkerhet. Sju dagar förefaller något kortare än vad som brukar vara skäligt. Det är därför lämpligt att tidsfristen regleras, dock på en annan normnivå än lag.

Artikel 24 ska ändras. Som framgår ovan (se avsnitt 5.3) krävs vissa ändringar i 8 e § läkemedelslagen vad gäller tidpunkten för att lämna in ansökan om förnyelse. I artikel 24.2 görs ett tillägg avseende den dokumentation som innehavaren av ett godkännande ska lämna till den behöriga myndigheten, nämligen en utvärdering av uppgifterna i rapporter om misstänkta biverkningar och periodiska säkerhetsrapporter som lämnats i enlighet med avdelning IX. Genomförandet av detta tillägg bör ske i Läkemedelsverkets föreskrifter. Artikel 24b är redan tillgodosedd genom 8 e § läkemedelslagen varför någon ytterligare åtgärd med anledning av direktivet inte är nödvändig.

Det är ett nytt stycke i artikel 31. Artikel 31 är genomförd i 3 kap. 14 § läkemedelsförordningen. Direktivet kräver inte någon ytterligare åtgärd.

I artikel 101.2 anges att medlemsstaterna ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för säkerhetsövervakning och rapportera resultatet till kommissionen senast den 21 september 2013 och därefter vartannat år. Detta regleras lämpligen i läkemedelsförordningen. I artikel 102f anges att medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att se till att en innehavare av godkännande för försäljning som åsidosätter de skyldigheter som fastställs i direktivet kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder. Läkemedelsverkets möjlighet att vidta sanktioner m.m. regleras i 24 läkemedelslagen. Artikeln är således redan tillgodosedd och det krävs inte något ytterligare genomförande.

Artikel 101.3 anger att varje medlemsstat ska utse en behörig myndighet för säkerhetsövervakning. En sådan uppgift framgår med fördel i förordningen (2007:1205) med instruktion för Läkemedelsverket. Läkemedelsverket utför redan idag tillsyn över godkända läkemedel.

Artikel 102 innehåller bestämmelser riktade till medlemsstaterna. 102a är av allmän och uppfordrande karaktär. Artikel 102b uppmanar till att underlätta patienters rapportering och artikel 102c talar om att vidta alla lämpliga åtgärder för att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar. 102d ger uttryck för informationsspridning då farhågor rörande användning av läkemedel och som uppkommit i samband med säkerhetsövervakning. Även 102e gäller informationsspridning i detta fall kopplade till misstänkta biverkningar av biologiska läkemedel. Artikel 102f uppmanar till effektiva, proportionella och avskräckande sanktioner för innehavare som åsidosätter sina skyldigheter avseende säkerhetsövervakning. Artiklarna 102a-e kan möjligen förtydligas i förordningen (2007:1205) med instruktion för Läkemedelsverket.

Enligt artikel 103 får en medlemsstat delegera alla uppgifter som den åläggs enligt avdelningen om säkerhetsövervakning i direktivet, till en annan medlemsstat, om denna lämnat skriftligt samtycke. Denna möjlighet medför en resurssamordning inom säkerhetsövervakningssystemet då ett annat land kan besitta såväl bättre kunskap som mer dokumentation om ett visst läkemedel. Kommissionen, den europeiska läkemedelsmyndigheten och övriga medlemsstater ska informeras om delegeringen. Mellanstatliga avtal om delegering av arbete ska göras i form av regeringsbeslut.

Artikel 104a innehåller bestämmelser om det riskhanteringssystem som innehavaren av godkännandet för försäljning ska ha i sitt system för säkerhetsövervakning. Dessa bestämmelser bör lämpligen regleras i Läkemedelsverkets föreskrifter. I artikel 104a.2 andra stycket anges vissa krav på handläggningen, såsom att kravet ska vara vederbörligen motiverat och meddelas skriftligt. Direktivets krav i denna del är redan tillgodosedda genom förvaltningslagens (1986:223) allmänna krav på myndigheters handläggning. Artikel 104a.4 innehåller bestämmelser om att den behöriga myndigheten ska kunna ändra ett godkännande för försäljning och förena det med villkor. Denna möjlighet

regleras redan i 10-12 §§ läkemedelslagen varför någon ytterligare åtgärd inte krävs.

Artikel 105 första stycket har sin motsvarighet i tidigare artikel 102a i direktiv 2001/83/EG om att de behöriga myndigheterna ska kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts till bl.a. säkerhetsövervakning för att säkerställa deras oberoende. Vid genomförandet av artikeln anförde regeringen följande: Denna bestämmelse torde sakna relevans i Sverige, eftersom det här i landet är Läkemedelsverket som ensamt svarar för säkerhetsövervakningen i den utsträckning denna är finansierad av statliga medel (prop. 2005/07:70 s. 140). Samma bedömning görs i förevarande produkt. Andra stycket i artikel 105 anger att första stycket inte ska utgöra något hinder för behöriga myndigheter att ta ut avgifter. Läkemedelsverkets har med stöd av läkemedelslagen rätt att ta ut avgifter för vissa ärenden. Vilka avgifter Läkemedelsverket har rätt att ta ut regleras i förordningen (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

Artikel 106 innehåller bestämmelser om öppenhet och information. Bestämmelserna är helt nya och uppmanar medlemsstaterna att skapa och underhålla en webbportal för läkemedel. Den nationella webbportalen ska vara kopplad till den europeiska som ska skapas hos EMA. Artikel 106 anger vidare vad som ska offentliggöras via den webbportalen. Skapandet av webbportalen ges lämpligen i form av ett uppdrag, möjligen i Läkemedelsverkets regleringsbrev. Underhållet bör däremot fastläggas i förordningen (2007:1205) med instruktion för Läkemedelsverket.

Artikel 107b-g reglerar periodiska säkerhetsrapporter. Regler kring dessa rapporter återfinns idag i Läkemedelsverkets föreskrifter (Läkemedelsverkets föreskrifter, LVFS 2001:12, om säkerhetsövervakning av läkemedel). De nya bestämmelserna bör lämpligen därför även genomförs på den normnivån. Vidare finns det i artiklarna 107b-g bestämmelser om att innehavaren av ett godkännande för försäljning ska ansöka om ändring av godkännandet t.ex. vad avser inlämningsdatum och inlämnings-

intervall för periodiska säkerhetsrapporter. Vidare framgår att den behöriga myndigheten, efter bedömningen av de periodiska säkerhetsrapporterna, ska överväga om det behöver vidtas åtgärder. Läkemedelsverket har möjlighet att med stöd av 10 § läkemedelslagen förelägga den som fått ett godkännande att visa att läkemedlet fortfarande uppfyller kraven för godkännandet. Läkemedelsverket får med stöd av 12 § läkemedelslagen besluta att ett godkännande ska återkallas tillfälligt, ändras eller upphöra att gälla. Direktivets krav är således redan tillgodosedda i denna del.

I artikel 107h regleras signaldetektion. Sådan detektion har tidigare inte reglerats men utförts av Läkemedelsverket. Därför bör bestämmelserna genomföras i föreskrift. Direktivet säger att Läkemedelsverket tillsammans med EMA för de läkemedel som genomförts på nationell nivå, dvs. där den centrala proceduren inte använts, ska övervaka resultat åtgärder som vidtagits för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanerna, bedöma uppdateringar av riskhanteringssystemet samt övervaka uppgifter i Eudravigilance-databasen. En första bedömning av risk/nytta-förhållandet ska ske av kommittén för säkerhetsövervakning. Artikeln ålägger vidare EMA och Läkemedelsverket en skyldighet att informera den som fått ett läkemedel godkänt så snart en förändring skett i risk/nytta-förhållandet.

Artikel 107i-k innehåller ett nytt skyndsamt unionsförfarande. Förfaranden av denna karaktär har tidigare reglerats i föreskrift och det är därför lämpligt att förfarandet även framlades genomförs på den normnivån. Det skyndsamma unionsförfarandet medger att Läkemedelsverket att vidta åtgärder till följd av utvärderingen av uppgifter som härrör från säkerhetsövervakningen om verket överväger att återkalla, eller förbjuda ett läkemedel. Förfarandet kan även användas om Läkemedelsverket får kännedom av den som har fått ett läkemedel godkänt att det finns farhågor kring säkerheten eller om Läkemedelsverket anser att det behövs en ny kontraindikation, en minskning av den rekommenderade dosen. Förfarandet får endast påbörjas efter det att övriga medlemsstater och kommissionen

har informerats. Läkemedelsverket får med stöd av 12 § läkemedelslagen besluta att ett godkännande ska återkallas tillfälligt, ändras eller upphöra att gälla.

Det sker vissa ändringar i artikel 111 som rör tillsyn. Till exempel ska även den s.k. master file för systemet för säkerhetsövervakning inspekteras. Direktivets tidigare bestämmelser om tillsyn är genomförda i 23-24 §§ läkemedelslagen. Även ändringarna av artikel 111 täcks av läkemedelslagen. Direktivet kräver således inte någon ytterligare åtgärd. Av artikel 111.3 framgår att den behöriga myndigheten ska ta fram en rapport efter vidtagen inspektion. I 7 kap. 3 § läkemedelsförordningen anges att Läkemedelsverket ska upprätta en sådan rapport. Bestämmelsen i direktivet är således redan tillgodosedd. Av artikel 111.7 framgår att vissa uppgifter ska föras in i unionsdatabasen. Av 2 kap. 1 § läkemedelsförordningen framgår att Läkemedelsverket ska fullgöra de skyldigheter att lämna underättelser eller att i övrigt lämna ut uppgifter eller handlingar som ankommer på medlemsstater, referensmedlemsstater eller behöriga myndigheter enligt bl.a. direktiv 2001/83/EG. Artikeln är således redan tillgodosedd. I artikel 111 införs en ny punkt 8. I första stycket anges att myndigheten ska uppmärksamma innehavaren av godkännandet för försäljning på bristerna och ge vederbörande tillfälle att lämna synpunkter. Den ska även kunna vidta åtgärder. Denna bestämmelse är redan tillgodosedd genom 10-12 §§ och 23-24 §§ läkemedelslagen och kräver således inte någon ytterligare åtgärd. I artikel 116 sker framförallt språkliga ändringar och ändrade hänvisningar till artiklar. Genomförandet skedde tidigare i 12 § läkemedelslagen (prop. 2005/06:70). Den nya bestämmelsen kräver inte något ytterligare åtgärd.

Artikel 117.3 föreskriver att ett läkemedel som tidigare tillhandahållits men förbjudits eller tillfälligt dragits tillbaka från marknaden undantagsvis av Läkemedelsverket får tillåtas lämnas ut till patienter som redan står under behandling av läkemedlet. Skälet till detta är att det i vissa lägen kan vara olämpligt eller till och med farligt att avbryta en pågående behandling av ett läkemedel även om detta inte är tillåtet för nyinsättning. Enligt 5 §

läkemedelslagen får ett läkemedel säljas först sedan det godkänts för försäljning, registrerats eller omfattas av ett erkännande av ett godkännande eller en registrering. Enligt 5 § tredje stycket läkemedelslagen och 3 kap. 17 § läkemedelsförordningen (2006:272) får Läkemedelsverket, om det finns särskilda skäl, lämna tillstånd till försäljning av ett läkemedel även i andra fall. Läkemedelsverket kan med stöd av bestämmelsen bevilja s.k. licenser, men bestämmelsen är också avsedd att åberopas om det skulle finnas behov av att meddela undantagsbeslut i fråga om icke godkända läkemedel om t.ex. en oväntad epidemi skulle inträffa. Läkemedelsverket har utfärdat föreskrifter om tillstånd till försäljning av icke godkänt läkemedel (licensföreskrifter; LVFS 2008:1). Artikel 126a är således redan tillgodosedd.

Det sker vissa ändringar i artikel 126a. När denna artikel genomfördes genom direktiv 2004/27/EG anförde regeringen följande. Enligt artikel 126a får en medlemsstat av motiverade folkhälsoskäl tillåta att ett läkemedel, trots att det saknas godkännande för försäljning eller inlämnad ansökan i medlemsstaten, släpps ut på marknaden. Bestämmelsen är som framgår fakultativ. Det finns vidare bestämmelser i artikeln för hur medlemsstaten ska förfara om möjligheten utnyttjas. Enligt ingressen till direktiv 2004/27/EG är bestämmelsen främst tänkt för mindre marknader där ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel inte lämnats in. Enligt 5 § läkemedelslagen får ett läkemedel enligt huvudregeln säljas först sedan det godkänts för försäljning eller sedan ett godkännande, som har meddelats i en annan medlemsstat i Europeiska unionen, har erkänts här i landet. Enligt tredje stycket får dock om det finns särskilda skäl tillstånd till försäljning av ett läkemedel lämnas även i andra fall. Bestämmelsen är enligt förarbetena tänkt att användas t.ex. om en oväntad epidemi skulle inträffa (prop. 1991/92:107 s. 81 f.). Det är Läkemedelsverket som meddelar ett sådant tillstånd. Enligt 7 § läkemedelsförordningen får tillstånd meddelas för att tillgodose särskilda behov i hälso- och sjukvården. Tillståndet får meddelas för viss tid och förenas med villkor till skydd för enskilda. Att härutöver införa en möjlighet till godkännande av

läkemedel utan ansökan av det slag som avses i artikel 126a förutsätter att en genomgripande analys av behovet av och utformningen av en sådan regel genomförs dessförinnan. Det bör inte heller nu föreslås någon sådan bestämmelse.

6 Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser

Förslag: Lagändringarna ska träda i kraft den 21 juli 2012.

Äldre bestämmelser om när en ansökan om förnyelse av ett godkännande för försäljning ska inkomma till Läke- medelsverket ska tillämpas i fråga om läkemedel för vilka beviljade godkännanden löper ut under tiden fram till och med den 31 augusti 2013.

Bestämmelserna i den nya lagen ska inte gälla för studier som har påbörjats före den 21 juli 2012.

Skälen för förslaget: Av artikel 3 i direktivet 2010/84/EU följer att medlemsstaterna ska anta och offentliggöra de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv senast den 21 juli 2012. I direktivet anges också att ändringarna ska tillämpas från och med den 21 juli 2012.

Den nya lagen kräver ett föreberedelsearbete inför tillämp- ningen av lagändringarna och de föreskrifter som ska antas, för såväl industrin som för Läkemedelsverket och hälso- och sjuk- vården.

I 8 e § läkemedelslagen föreslås att en ansökan om förnyelse av ett godkännande ska ha inkommit till Läkemedelsverket senast nio månader innan godkännandet upphör att gälla. Enligt den tidigare bestämmelsen skulle ansökan ha inkommit till verket senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla. Denna bestämmelse kan inte få verkan direkt eftersom den nya

regeln innebär en tidigareläggning av den aktuella gränsen för inlämnande. För att ge ingivarna en faktisk möjlighet att uppfylla kraven och Läkemedelsverket möjlighet att informera om den nya bestämmelsen ska den, i fråga om de godkännanden som har beviljats före ikraftträdandet, få fullt genomslag för dem vars godkännanden löper ut först den 31 augusti 2013.

Läkemedelsföretagen genomför redan idag icke-interventionsstudier. För de studier som har påbörjats före lagens ikraftträdande ska de nya bestämmelserna inte gälla. Av övergångsbestämmelserna till direktivet (artikel 2.2) framgår också att det förfarande som avses i artiklarna 107m-107q, dvs. som rör icke-interventionsstudier, endast ska tillämpas på studier som inlettts efter den 21 juli 2011.

Några övriga övergångsbestämmelser har inte bedömts nödvändiga. Det innebär att kravet på att den sakkunnige även ska vara verksam inom EES kommer att gälla från lagens ikraftträdande. De som vid denna tidpunkt redan är sakkunniga kommer att vara bekanta med regelverket och därigenom redan betraktas som verksamma.

7 Konsekvenser

Läkemedelslagstiftningen i Europeiska Unionen är sedan länge i stor utsträckning styrd av direktiv och förordningar som syftar till att skapa en enhetlig läkemedelsmarknad samt att skydda folk- och djurhälsan. Regler kring säkerhetsövervakning av läkemedel har funnits sedan det första läkemedelsdirektivet kom 1965. En oberoende studie påbörjades av kommissionen 2004. Studien visade på flera brister inom området säkerhetsövervakning.

Förslagen syftar främst till att förbättra skyddet för folkhälsan i gemenskapen, samtidigt som den inre marknaden för läkemedel stärks genom att stärka och rationalisera regelverket för säkerhetsövervakning. Detta uppnås genom att

- klargöra de ansvariga parternas roller och ansvarsområden
- rationalisera beslutsförfaranden om läkemedelssäkerhet
- förbättra öppenheten och informationen i frågor som rör läkemedelssäkerhet
- stärka företagens system för säkerhetsövervakning
- säkerställa proaktiv och proportionell insamling av högkvalitativa uppgifter
- involvera berörda parter i säkerhetsövervakningen.

Läkemedelsverket är den myndighet i Sverige som ansvarar för tillsynen av läkemedel och som närmast berörs av de nya reglerna. Säkerhetsövervakning av läkemedel finansieras med de årsavgifter som Läkemedelsverket tar ut för godkända läkemedel.

Det är oklart om avgiften kommer att räcka till för de utökade arbetsuppgifter som tillkommer Läkemedelsverket till följd av de nya reglerna. Bland annat ska Läkemedelsverket sätta upp och förvalta en nationell webbplats för läkemedel, få en förändrad roll i rapporteringsprocessen då denna ska samordnas med andra läkemedelsmyndigheter i övriga Europeiska Unionen, vara mer öppen och informera mer beträffande utredningar, samt få ändrade uppgifter vad beträffar signaldetektion samt tillsyn av säkerhetsstudier. Årsavgiften kan således komma att behöva justeras när genomförandet av den nya lagstiftningen är klar på EU-nivå.

Ändringarna träder i kraft i juli 2012 men p.g.a. övergångsbestämmelserna kommer vissa delar att träda i kraft betydligt senare. Genomförandet av förordningen och direktivet sker parallellt av europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, och nationella behöriga myndigheter, men många nationella frågor kan inte lösas förrän EMA bestämt riktningen.

En ökning av antalet spontanrapporter förutses främst p.g.a. att konsumentrapportering införs men också därför att nya typer av rapporter tillkommer (t.ex. för icke allvarliga biverkningar) och att definitionen av biverkningar ändras, bl.a. så att även felmedicineringar ska rapporteras. Det senare innebär att Läkemedelsverket måste samarbeta med andra myndigheter som t.ex. Socialstyrelsen och hantera ett ökat antal duplikatrapporter (rapporter om samma incident från flera håll). Antalet periodiska säkerhetsrapporter (PSUR:ar) kommer sannolikt att minska vilket innebär att signalspaningen måste ökas för att kompensera för minskad information om säkerhetsfrågor. Uppföljning av litteraturrapporter förutspås också att öka. Antalet förfrågningar från hälso- och sjukvård och begäran om utlämnande av allmänna handlingar med anledning av den ökade öppenheten och ändrade hanteringen av säkerhetsuppföljning beräknas öka. En uppskattning av behovet av nya tjänster p.g.a. nya regler för spontanrapportering och signalspaning är sju farmaceuter eller motsvarande.

Antalet inskickade PSUR:ar kommer att minska p.g.a. att vissa innehavare (generika) inte längre har den skyldigheten. Storleken på minskningen beror på hur EMA och nationella behöriga myndigheter kommer att sätta kriterierna för när en PSUR måste lämnas in. Då PSUR:ar i framtiden kommer att ha ett större inslag av risk/nyttaanalys blir de mer komplexa än tidigare. Principen att det land som var rapportör/referensland vid godkännandet också ska sköta uppföljningen innebär att Sverige kommer att få många av de utredningsuppdrag som är förknippade med PSUR:ar. De nya PSUR-reglerna är beroende av att EMA:s databas för EudraVigilance har full funktionalitet, vilket troligen inte kommer att ske före 2015.

Den nya kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, PRAC, kommer att få ett stort antal arbetsuppgifter, betydligt fler än dess nuvarande motsvarighet, Arbetsgruppen för säkerhetsövervakning (PhVWP). Läkemedelverket har idag tre personer involverade i PhVWP men beräknar att det blir fyra personer när den nya lagstiftningen om PRAC träder i kraft. Kraven på intern samordning mellan PRAC, kommittén för humanläkemedel, CHMP, och samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande, CMDh, kommer att öka väsentligt.

CMDh får utökade uppgifter inom säkerhetsområdet och får därmed ytterligare en uppgift inom det vetenskapliga området även om gruppens arbete fortfarande fokus på rent regulatoriska frågor. CMDh får dessutom ett mandat att rösta i bl.a. säkerhetsövervakningsfrågor. En uppskattning är att CMDh får utöka sina mötesdagar på EMA från 3 till 4 dagar per månad och att ytterligare en årsarbetare krävs för att klara de nya uppgifterna.

En riskhanteringsplan ska skickas in elektroniskt och förvaras i ett elektroniskt arkiv, det är ännu inte klart var detta arkiv ska finnas och vem som har ansvaret för det. En sammanfattning av riskhanteringsplanen ska upprättas och publiceras på nationella webbportaler och måste då översättas till nationellt språk. Detta är nya uppgifter jämfört med vad som gäller idag.

Myndigheterna får möjlighet att i samband med eller efter godkännandet kräva in en uppföljande säkerhets- eller effekt/effektivitetsstudie. Innehavarna får dessutom skyldighet att skicka in alla studier, även icke-interventionsstudier. Dessa nya uppgifter berör Sverige mer än de flesta andra länder då vi är rapportör/referensland för många produkter. Sammanfattningar av utvärderingen av rapporterna ska göras och översättas.

Hänskjutanden baserade på ett läkemedels säkerhet (artikel 31 i direktiv 2001/83/EG) kommer i framtiden att utredas av respektive rapportör/referensland vilket innebär fler uppdrag för Sverige. Eftersom rekommendationer från PRAC kommer att publiceras vilket innebär att arbetet med aktiv uppföljning gentemot innehavarna kommer att bli mindre.

Nationella behöriga myndigheter får en skyldighet att ha ett kvalitetssystem etablerat för att säkerställa att myndigheten har en adekvat och effektiv organisation för säkerhetsarbetet. För att uppfylla dessa krav räknar man med att på varje myndighet ha en auditör, en kvalitetsansvarig samt en person som administrativt stöd.

Innehavarna får en skyldighet att ha en master file för säkerhetsövervakning. Master file behöver inte utvärderas av myndigheterna utan efterlevnaden ska istället kontrolleras genom inspektioner. Myndigheterna måste också få information om master file ändras på något sätt. Eftersom det är innehavarna själva som utser den medlemsstat som utövar tillsynen är det svårt att mer exakt uppskatta omfattningen av dessa inspektioner och ändringshantering. Bedömningen är för närvarande att ytterligare en inspektör behövs.

Läkemedelsverket är enligt bestämmelserna skyldigt att upprätta och underhålla en webbportal som ska innehålla vissa uppgifter samt vara kopplad till EMA:s motsvarighet. Förutom att utveckla denna applikation ska portalen kontinuerligt matas med uppgifter som t.ex. sammanfattningar av riskhanteringsprogram, rapporter, listor och säkerhetsmeddelanden. Många dokument kräver dessutom översättning före publicering.

Kommande harmonisering av säkerhetsmeddelanden kräver en kontaktperson mellan EMA och Läkemedelsverket vilket tillsammans med uppgifterna för webbportalen kräver rekrytering av en medicinskt/farmaceutiskt kunnig person.

Möjligheten för PRAC att anordna s.k. public hearings kommer att ställa krav även på nationella myndigheter att se till att lokala intressenter får möjlighet att interagera. Likaså kommer listan på särskilt övervakade produkter att innebära att ökade kontakter med hälso- och sjukvård, patienter, industri och allmänhet. Dessutom tillkommer ett merarbete med granskning av produktinformation. Även ett förväntat stort antal frågor relaterade till säkerhet i allmänhet och specifikt till listan på särskilt övervakade produkter, ny biverkningsdefinition och nya sätt att rapportera kommer att ge behov av resursökning på informationssidan.

De förändringar som den reviderade lagstiftningen medför har inverkan på både de centrala och nationella it-systemen. Förutom de helt nya applikationerna som t.ex. webbportalen kommer nationella myndigheter att behöva ändra sina rutiner och interna arbetsprocesser. Detta i sin tur innebär att befintliga systemstöd behöver mer eller mindre omfattande justeringar. Generellt kan sägas att ett stort arbete, som innefattar både interna och externa resurser, kommer att läggas ner under genomförandefasen (2011-2015) men att när väl allt är på plats är bedömningen att behovet av resursförstärkning på it-sidan inte blir särskilt stort. Det är idag inte möjligt att kvantifiera behovet eftersom EMA först måste etablera sina it-system och rutiner för att nationella myndigheter ska veta hur anpassning ska ske. Det blir många frågor kring integration, standardisering och förväntad påverkan på myndigheternas interna system.

Exempel på it-förändringar är den webbportal som respektive nationell myndighet ska realisera, elektronisk biverkningsrapportering via fastställt elektroniskt formulär, överföring av information till EMA:s databaser, hantering av master files, riskhanteringsplaner samt villkorade godkännanden inklusive studier efter det att läkemedlen godkänts. Kravet på intern kontroll av

myndighetens biverkningssystem kommer också att ställa större krav på dokumentation kring IT-systemen.

Sammanfattningsvis är Läkemedelsverkets uppskattning att ytterligare resurser i storleksordningen 15 läkare/farmaceuter och en assistent behövs när lagstiftningen är fullt genomförd. En uppskattad årlig kostnad beräknas till 16 500 000 kronor. Årsavgiften kan således komma att behöva justeras när genomförandet av den nya lagstiftningen är klar på EU-nivå.

För hälso- och sjukvården innebär förslaget att rapportering av biverkningar omfattar även icke allvarliga biverkningar och felmedicineringar. Sättet att rapportera underlättas genom elektroniska mallar och klarare rapporteringsvägar men i ett övergångsskede kommer information och utbildning att behövas. För patienternas del innebär det att man förhoppningsvis levererar biverkningsrapporter som ökar kunskapen om läkemedel på marknaden. Enligt kommissionens konsekvensanalys skulle förbättrad folkhälsa innebära att samhället tjänar mellan 237 och 2400 miljoner Euro per år. I relation till antalet invånare skulle Sveriges del bli mellan 43 och 432 miljoner kronor.

Den som fått ett läkemedel godkänt får också en förändrad roll i det nya säkerhetsövervakningssystemet. Ett läkemedelsföretag ska hålla och uppdatera en master file för varje godkänt läkemedel samt ha ett riskhanteringssystem på plats för varje nytt godkänt läkemedel. Kommissionens konsekvensanalys pekar på minskade kostnader för industrin främst beroende på minskad byråkrati p.g.a. enklare och färre rapporteringsvägar, minskade krav på periodiska säkerhetsrapporteringar, att EMA ansvarar för viss litteratursökning och nytt system för säkerhetsövervakning (en master file per företag istället för per produkt). För svensk industri är påverkan mindre då de flesta läkemedelsföretagen har sitt huvudkontor utanför Sveriges gränser. En förenklad biverkningsrapportering är den del som också berör svensk läkemedelsindustri och kommissionen har beräknat 77 miljoner Euro i minskade kostnader för denna del. Svenska läkemedelsföretag har enligt Läkemedelsindustriföreningen

(LIF) 2,2 procent av försäljningen inom EES och i så fall skulle kostnadsbesparingen bli 16,9 miljoner kronor.

8 Författningskommentar

2 c §

I tredje stycket redovisas vilka bestämmelser i läkemedelslagen (1992:859) som inte ska vara tillämpliga i fråga om traditionellt växtbaserade läkemedel (TVBL) som har registrerats enligt bestämmelserna i första stycket. Läkemedelsverket kan inte kräva att det vidtas en icke-interventionsstudie avseende ett TVBL. Det sker därför ett tillägg om att bestämmelsen om tillstånd att företa en icke-interventionsstudie samt att större ändringar av studien endast får vidtas efter tillstånd av Läkemedelsverket, inte ska gälla för traditionella växtbaserade läkemedel (se 10 b §).

Förslaget behandlas i avsnitt 5.5.2.

6 a §

Med anledning av att artikel 36 i direktiv 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, ska utgå tas hänvisningen till denna artikel bort. Därutöver sker en ändring vad gäller hänvisningen till den senaste versionen av direktivet.

Förslaget behandlas i avsnitt 5.6.

6 d §

Med anledning av att artikel 36 i direktiv 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, ska utgå tas hänvisningen till denna artikel bort. Därutöver sker en ändring vad gäller hänvisningen till den senaste versionen av direktivet.

I andra stycket sker en redaktionell ändring.

Förslaget behandlas i avsnitt 5.6.

8 e §

Bestämmelserna i 8 e § läkemedelslagen (1992:859) utgör delvis ett genomförande av artikel 24 i direktiv 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG. Enligt artikel 24, i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU, ska vissa delar av artikeln ersättas med nya bestämmelser. Istället för att innehavaren av godkännandet för försäljning ska inge dokumentation för ett förnyat godkännande senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla, anges nu att dokumentationen ska inges senast nio månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla. Direktiv 2010/84/EU gäller endast humanläkemedel varför en ansökan om förnyelse av ett veterinärmedicinskt läkemedel alltså ska ha inkommit till Läkemedelsverket senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla. För att bestämmelsen ska bli mer lättläst har den delats in i stycken.

Bestämmelsen genomför delar av artikel 24 i 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU.

Förslaget behandlas i avsnitt 5.3.

9 §

I bestämmelsen sker ett tillägg på så sätt att det anges att Läkemedelsverket i sitt system för säkerhetsövervakning ska ha uppgifter om misstänkta biverkningar. Ändringen är ett förtydligande av att det inte krävs att biverkan är fastställd för att den ska beaktas.

Genom tillägget genomförs av delar av artikel 107a i direktiv 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU. Därutöver sker vissa redaktionella ändringar.

Förslaget behandlas i avsnitt 5.2.1.

9 a §

I bestämmelsen sker ett tillägg på så sätt att det anges att innehavaren av ett godkänt läkemedel i sitt säkerhetssystem ska ha uppgifter om misstänkta biverkningar. Ändringen är ett förtydligande av att det inte krävs att biverkan är fastställd för att

den ska beaktas. I likhet med vad som gäller för Läkemedelsverket ska innehavaren av ett godkänt läkemedel bl.a. vetenskapligt utvärdera informationen. Bestämmelsen genomför delar av artiklarna 104 och 107 i direktiv 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU.

Förslaget behandlas i avsnitt 5.2.2.

9 b §

Bestämmelsen ändras på så sätt att det anges att den sakkunnige även ska vara verksam inom det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet. Tillägget är framförallt ett förtydligande av att den sakkunnige ska vara förtrogen med relevant regelverk. Ändringen är ett genomförande av artikel 104.3 andra stycket i direktiv 2001/83/EG i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU.

Förslaget behandlas i avsnitt 5.4.

9 c §

Ändringen innebär att när en innehavare av ett godkänt läkemedel lämnar information till allmänheten om säkerhetsövervakning i stort, inte enbart just biverkningar, ska även denna information redovisas på ett objektivt sätt och får inte vara vilseledande. Med säkerhetsövervakning avses framförallt verksamhet för att upptäcka, bedöma och förebygga läkemedelsbiverkningar.

Ändringen är ett genomförande av artikel 106a i direktiv 2001/83/EG i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU.

Förslaget behandlas i avsnitt 5.2.2.

10 a §

Bestämmelsen är ny och avser s.k. icke-interventionsstudier som vidtas såväl frivilligt som till följd av ett villkor ställt i samband med godkännandet av läkemedlet.

I *första stycket* anges att studier avseende ett läkemedels säkerhet som vidtas efter att det har godkänts och som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet av försäljning, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (icke-interven-

tionsstudie) inte får genomföras om det faktum att studien görs innebär att användningen av ett läkemedel gynnas. Med att ett läkemedel gynnas avses framförallt att studien används i reklam-syfte, dvs. för att öka användningen av läkemedlet. Läkemedelsverket kommer att utöva tillsyn över dessa studier och kan med stöd av läkemedelslagen (1992:859) vidta åtgärder för det fall bestämmelsen inte efterlevs.

I *andra stycket* anges att innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka en rapport till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna har avslutats. Frågor om t.ex. vilka uppgifter som ska lämnas och på vilket sätt det ska ske bör regleras närmare i verkställighetsföreskrifter.

I tredje stycket anges att regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får medge undantag från kravet på rapportering.

I *fjärde stycket* finns en upplysning om bestämmelserna i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. Det kan krävas ett godkännande av en etikprövningsnämnd innan studien får påbörjas.

Direktiv 2010/84/EU avser endast humanläkemedel, dvs. läkemedel för människor, och inte veterinärmedicinska läkemedel, dvs. läkemedel för djur (se 2 § läkemedelslagen) varför 10 a § endast avser studier rörande ett humanläkemedels säkerhet.

Genom bestämmelsen genomförs artiklarna 107m.1-3, 107m.6, 107p.1 och 107p.3 i direktiv 2001/83/EG i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU.

Förslaget behandlas i avsnitt 5.5.2.

10 b §

Bestämmelsen är ny. I första stycket anges att om Läkemedelsverket såsom ett villkor för godkännandet av läkemedlet har krävt att en icke-interventionsstudie ska genomföras får denna genomföras endast sedan tillstånd har givits av Läkemedelsverket. Tillstånd får meddelas om användningen av läkemedlet inte gynnas av att studien genomförs, studien är utformad på ett

sätt som motsvarar syftet med studien och studien inte är en sådan klinisk läkemedelsprövning som kräver tillstånd av Läkemedelsverket enligt 14 §.

I andra stycket anges att om en innehavare av ett godkännande för försäljning vill genomföra större ändringar av studien ska denne ansöka om nytt tillstånd hos Läkemedelsverket. Tillståndsprövningen ska ske enligt de förutsättningar som anges i första stycket.

Direktiv 2010/84/EU avser endast humanläkemedel, dvs. läkemedel för människor, och inte veterinärmedicinska läkemedel, dvs. läkemedel för djur, se 2 § läkemedelslagen (1992:859), varför bestämmelsen endast avser studier rörande ett humanläkemedels säkerhet. Bestämmelsen gäller inte heller för TVBL, se förslag till ändring i 2 c §.

Genom bestämmelsen genomförs artikel 107n.1 och 107o i direktiv 2001/83/EG i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU.

Förslaget behandlas i avsnitt 5.5.2.

20 §

I paragrafen görs ett tillägg i anledning av att en ny beslutstyp tillkommer i läkemedelslagen (1992:859) som en följd av genomförandet av direktiv 2001/83/EG i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU. Av artikel 107n.2 följer att Läkemedelsverket inom 60 dagar efter det att utkastet till protokoll har lämnats ska fatta sitt beslut om att godkänna icke-interventionsstudien eller inte. Det anges att ett sådant beslut ska fattas inom den tid som regeringen föreskriver. Den tidsfrist som ska anges för Läkemedelsverkets handläggning bör tas in i läkemedelsförordningen (2006:272).

Förslaget behandlas i avsnitt 5.5.2.

Ikraftträdande-och övergångsbestämmelser

I *första punkten* anges att lagen, i enlighet med direktivets bestämmelser, träder i kraft den 21 juli 2012.

Enligt den nya bestämmelsen i 8 e § ska en ansökan om förnyelse av ett godkännande ha inkommit till Läkemedelsverket senast nio månader innan godkännandet upphör att gälla. För att ge ingivarna en faktisk möjlighet att uppfylla kraven och Läkemedelsverket möjlighet att informera om de ändrade reglerna ska bestämmelsen, i fråga om de godkännanden som har beviljats före ikraftträdandet, få fullt genomslag för dem vars godkännanden löper ut den 31 augusti 2013, i enlighet med punkten två.

Av *punkten tre* framgår att de nya bestämmelserna inte gäller för de studier som har påbörjats före den 21 juli 2012. Förslaget behandlas i avsnitt 6.

DIREKTIV

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2010/84/EU

av den 15 december 2010

om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR
ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktions-
sätt, särskilt artiklarna 114 och 168.4 c,

med beaktande av Europeiska kommissionens förslag,

efter översändande av utkastet till lagstiftningsakt till de nationella parlamenten,

med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande ⁽¹⁾,

med beaktande av Regionkommitténs yttrande ⁽²⁾,

med beaktande Europeiska datatillsynsmannens yttrande ⁽³⁾,

i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet ⁽⁴⁾, och

av följande skäl:

(1) I Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽⁵⁾ fastställs harmoniserade regler för godkännande av, tillsyn över och säkerhetsövervakning av humanläkemedel i unionen.

(2) Av folkhälsoskäl behövs det regler om säkerhetsövervakning för att förhindra, upptäcka och bedöma biverk-

ningar av läkemedel som har släppts ut på unionsmarknaden, eftersom läkemedlens säkerhetsprofil inte är fullständigt känd förrän produkterna har släppts ut på marknaden.

(3) Mot bakgrund av de erfarenheter som gjorts och till följd av kommissionens bedömning av unionens system för säkerhetsövervakning står det klart att det måste vidtas åtgärder för att förbättra unionslagstiftning om säkerhetsövervakning av läkemedel.

(4) Samtidigt som det grundläggande syftet med varje bestämmelse om läkemedel är att värna om folkhälsan, bör detta syfte uppnås med medel som inte hindrar den fria rörligheten för säkra läkemedel i unionen. Det har framkommit vid bedömningen av unionens system för säkerhetsövervakning att medlemsstaternas olika åtgärder i frågor som rör läkemedelssäkerhet hindrar den fria rörligheten för läkemedel. För att kunna föregripa eller undanröja dessa hinder bör unionsbestämmelserna om säkerhetsövervakning stärkas och rationaliseras.

(5) För tydlighetens skull bör definitionen av begreppet *biverkning* ändras så att den inte bara omfattar skadliga och oavsedda reaktioner till följd av godkänd användning av ett läkemedel i normala doser, utan också medicineringsfel och användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, t.ex. felaktig användning och missbruk av läkemedlet. Misstanke om en biverkning av ett läkemedel, dvs. att ett orsakssamband mellan ett läkemedel och en biverkning är åtminstone en rimlig möjlighet, bör vara skäl nog för att rapportera detta. Därför bör termen *misstänkt biverkning* användas när det handlar om rapporteringsskyldighet. Medlemsstaterna bör säkerställa att alla personuppgifter rapporteras och hanteras på ett konfidentiellt sätt i samband med misstänkta biverkningar, även sådana som kan bero på felaktig medicinering, och det bör ske utan att det påverkar tillämpningen av existerande regler och praxis beträffande värdsekretess i unionen och dess medlemsstater. Detta bör inte påverka medlemsstaternas skyldighet att informera varandra om säkerhetsövervakningsfrågor eller skyldigheten att ge allmänheten viktiga

⁽¹⁾ EUT C 306, 16.12.2009, s. 28.

⁽²⁾ EUT C 79, 27.3.2010, s. 50.

⁽³⁾ EUT C 229, 23.9.2009, s. 19.

⁽⁴⁾ Europaparlamentets ståndpunkt av den 22 september 2010 (ännu ej offentliggjord i EUT) och rådets beslut av den 29 november 2010.

⁽⁵⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

information om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning. Principen om sekretess bör inte heller påverka berörda personers straffrättsliga skyldighet att tillhandahålla information.

- (6) Föreningen av vatten och mark med läkemedelsrester är ett växande miljöproblem. Medlemsstaterna bör överväga att vidta åtgärder rörande övervakning och utvärdering av sådana läkemedels miljöpåverkan, däribland de som kan inverka på folkhälsan. Kommissionen bör på grundval bland annat av uppgifter från Europeiska läkemedelsmyndigheten, Europeiska miljöbyrån och medlemsstaterna sammanställa en rapport om problemets omfattning, tillsammans med en bedömning av om unionens läkemedelslagstiftning eller annan relevant unionslagstiftning behöver ändras.
- (7) Innehavaren av godkännande för försäljning bör upprätta ett system för säkerhetsövervakning för att säkerställa kontroll och tillsyn av ett eller flera av sina godkända läkemedel, och registrera informationen i en master file för systemet för säkerhetsövervakning som alltid bör vara tillgänglig för inspektion. De behöriga myndigheterna bör utöva tillsyn av dessa system för säkerhetsövervakning. Ansökningar om godkännande för försäljning bör därför lämnas in tillsammans med en kort beskrivning av systemet för säkerhetsövervakning, som bör innehålla en hänvisning till den plats där det berörda läkemedlets master file för systemet för säkerhetsövervakning finns och är tillgänglig för inspektion av de behöriga myndigheterna.
- (8) Innehavare av godkännande för försäljning bör planera åtgärder för säkerhetsövervakning för varje enskilt läkemedel inom ramen för ett riskhanteringssystem. Åtgärderna bör stå i proportion till de konstaterade riskerna, de potentiella riskerna samt behovet av ytterligare information om läkemedlet. Det bör också säkerställas att alla centrala åtgärder i ett riskhanteringssystem ingår som villkor för ett godkännande för försäljning.
- (9) Det är nödvändigt ur ett folkhälsoperspektiv att komplettera de uppgifter som varit tillgängliga vid tidpunkten för godkännandet med tilläggsuppgifter om säkerheten och i vissa fall också om effekten av läkemedel som godkänts. Behöriga myndigheter bör därför bemyndigas att kräva att innehavare av godkännande för försäljning gör säkerhets- och effektstudier efter det att läkemedlet godkänts. Det bör vara möjligt att ställa det kravet i samband med att godkännandet för försäljning beviljas eller vid en senare tidpunkt, och det bör vara ett villkor för godkännandet av försäljning. Dessa studier kan inriktas på insamling av uppgifter som gör det möjligt att bedöma läkemedlets säkerhet och effekt i klinisk vardag.
- (10) Det är viktigt att ett förstärkt system för säkerhetsövervakning inte leder till förhastade godkännanden för försäljning. Det finns dock läkemedel som godkänns på villkor att de blir föremål för ytterligare övervakning. Detta omfattar alla läkemedel med en ny aktiv substans och biologiska läkemedel, inklusive biologiska läkemedel som liknar ett referensläkemedel, vilka är prioriterade för säkerhetsövervakning. Behöriga myndigheter kan också begära ytterligare övervakning för särskilda läkemedel som omfattas av kravet att en säkerhetsstudie ska utföras efter det att läkemedlet godkänts eller om det finns villkor eller begränsningar rörande säker och effektiv användning av läkemedlet. Läkemedel som omfattas av ytterligare övervakning bör kunna identifieras som sådana genom en svart symbol och en lämplig standardiserad förklaring i produktresumén och bipacksedeln. En allmänt tillgänglig förteckning över sådana läkemedel som är föremål för ytterligare övervakning bör hållas uppdaterad av Europeiska läkemedelsmyndigheten, som inrättas genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ⁽¹⁾ (nedan kallad *myndigheten*).
- (11) Kommissionen bör, i samarbete med myndigheten och nationella behöriga myndigheter och efter samråd med organisationer som företräder patienter, konsumenter, läkare och farmaceuter, socialförsäkringsgivare och andra berörda parter, till Europaparlamentet och rådet inge en utredningsrapport om produktresuméernas och bipacksedlarnas läsbarhet och deras värde för hälso- och sjukvårdspersonalen och för allmänheten. Efter det att dessa uppgifter analyserats bör kommissionen, om det behövs, lägga fram förslag till förbättring av produktresuméernas och bipacksedlarnas layout och innehåll för att se till att de utgör en värdefull källa till information för vårdpersonalen respektive allmänheten.
- (12) Erfarenheterna har visat att det bör klargöras vilket ansvar innehavare av godkännande för försäljning har i fråga om säkerhetsövervakningen av godkända läkemedel. Innehavare av godkännande för försäljning bör ansvara för att fortlöpande övervaka att läkemedlen är säkra, informera myndigheterna om alla ändringar som kan påverka godkännandet för försäljning och se till att produktinformationen är uppdaterad. Eftersom läkemedel inte alltid används på de villkor som anges i godkännandet för försäljning bör ansvaret för innehavaren av godkännandet för försäljning bl.a. omfatta lämnande av all tillgänglig information, även resultaten av kliniska prövningar eller andra studier, och rapportering av sådan användning av läkemedlet som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning. Det är även lämpligt att säkerställa att det tas hänsyn till all

⁽¹⁾ EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

relevant information som samlats in om läkemedlets säkerhet i samband med att godkännandet för försäljning förnyas.

- (13) För att säkerställa ett nära samarbete mellan medlemsstaterna i fråga om säkerhetsövervakning bör mandatet för den samordningsgrupp som inrättats genom artikel 27 i direktiv 2001/83/EG utökas så att det också omfattar granskning av frågor om säkerhetsövervakning av alla läkemedel som har godkänts av medlemsstaterna. För att kunna fullgöra sina nya uppgifter bör samordningsgruppen stärkas ytterligare genom tydliga regler om vilka expertkunskaper som krävs, förfarandena för att uppnå överenskommelser eller inta ställningstaganden, öppenhet, ledamöternas oberoende och tystnadsplikt samt behovet av samarbete mellan unionsorgan och nationella organ.
- (14) För att säkerställa samma nivå på den vetenskapliga expertkunskapen när det gäller beslut rörande säkerhetsövervakning både på unionsnivå och nationell nivå bör samordningsgruppen utgå från rekommendationerna från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel när den fullgör sin säkerhetsövervakning.
- (15) För att undvika överlappande arbete bör samordningsgruppen komma överens om en enda ståndpunkt rörande säkerhetsövervakningsbedömningar av läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat. Om samordningsgruppen är enig bör det räcka för att åtgärder avseende säkerhetsövervakning ska kunna genomföras i hela unionen. Om samordningsgruppen inte kan enas bör kommissionen få anta ett beslut om nödvändiga lagstiftningsåtgärder med avseende på godkännande för försäljning, som riktar sig till medlemsstaterna.
- (16) Det bör göras en enda bedömning även i säkerhetsövervakningsfrågor som gäller läkemedel som godkänts av medlemsstaterna och läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004. I dessa fall bör kommissionen anta harmoniserade åtgärder för alla berörda läkemedel på grundval av en bedömning på unionsnivå.
- (17) Medlemsstaterna bör ha ett system för säkerhetsövervakning för insamling av information som är användbar vid övervakning av läkemedel, t.ex. information om misstänkta biverkningar vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, t.ex. överdosering, felanvändning, missbruk och medicineringsfel, samt de misstänkta biverkningar som har samband med exponering i arbetet. Medlemsstaterna bör säkerställa systemets kvalitet genom uppföljning av fall av misstänkta biverkningar. För dessa ändamål bör medlemsstaterna inrätta ett varaktigt system för säkerhetsövervakning, tillsammans med lämplig sakkunskap, så att skyldigheterna enligt detta direktiv kan fullgöras fullt ut.
- (18) För att ytterligare öka resurssamordningen mellan medlemsstaterna bör en medlemsstat få delegera vissa delar av sin säkerhetsövervakning till en annan medlemsstat.
- (19) För att kunna förenkla rapporteringen av misstänkta biverkningar bör innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaterna rapportera dessa reaktioner enbart till unionens databas för säkerhetsövervakning och nätverk för databehandling, som avses i artikel 57.1 d i förordning (EG) nr 726/2004 (*Eudravigilance-databasen*). Eudravigilance-databasen bör utrustas för att omedelbart kunna vidarebefordra rapporter om biverkningar som mottagits från innehavarna av godkännande för försäljning till de medlemsstater på vilkas territorium biverkningen har uppstått.
- (20) För att öka öppenheten i säkerhetsövervakningsprocessen bör medlemsstaterna inrätta och förvalta webbplatser för läkemedel. I samma syfte bör innehavarna av godkännande för försäljning varna eller förvarna de behöriga myndigheterna om säkerhetsmeddelanden, och de behöriga myndigheterna bör ge varandra förhandsinformation om säkerhetsmeddelanden.
- (21) Unionsreglerna om säkerhetsövervakning bör även fortsättningsvis utgå från att hälso- och sjukvårdspersonalen spelar en avgörande roll när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, och de bör också ta hänsyn till att patienterna kan spela en viktig roll i rapporteringen om misstänkta biverkningar av läkemedel. Därför bör det bli lättare för såväl hälso- och sjukvårdspersonal som patienter att rapportera misstänkta biverkningar, och de bör få tillgång till metoder för sådan rapportering.
- (22) Eftersom alla rapporter om misstänkta biverkningar går direkt till Eudravigilance-databasen bör syftet med de periodiska säkerhetsrapporterna ändras, så att de snarare är en analys av risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel än en detaljerad förteckning över enskilda fallrapporter som redan lämnats till Eudravigilance-databasen.

- (23) Kraven som införts beträffande de periodiska säkerhetsrapporterna bör stå i proportion till riskerna med läkemedlen. Den periodiska säkerhetsrapporteringen bör därför kopplas till riskhanteringssystemet för nyligen godkända läkemedel, och rutinrapportering bör inte vara ett krav för generiska läkemedel, för läkemedel som innehåller en aktiv substans och för vilka en väletablerad medicinsk användning har påvisats, för homeopatiska läkemedel eller för växtbaserade läkemedel som registrerats som traditionellt använda läkemedel. Med hänsyn till folkhälsan bör de behöriga myndigheterna dock kräva periodiska säkerhetsrapporter för sådana läkemedel när det finns farhågor med anledning av uppgifter från säkerhetsövervakning eller farhågor som härrör från bristen på tillgängliga säkerhetsuppgifter när användningen av den berörda aktiva substansen är koncentrerad till läkemedel för vilka det inte finns rutinmässiga krav på periodiska säkerhetsrapporter.
- (24) De behöriga myndigheterna måste i högre grad dela på resurserna för bedömningen av de periodiska säkerhetsrapporterna. Det bör fastställas bestämmelser om en enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter för läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat. Dessutom bör det upprättas förfaranden för att fastställa enhetliga rapporteringsintervall och inlämningsdatum för periodiska säkerhetsrapporter för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser.
- (25) När det görs en enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter bör eventuella följåtgärder rörande bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning antas genom ett unionsförfarande som leder till en harmonisering.
- (26) Medlemsstaterna bör automatiskt lägga fram vissa frågor rörande läkemedelssäkerhet till myndigheten för att få en bedömning som täcker hela unionen. Inför antagandet av harmoniserade åtgärder i hela unionen bör det därför fastställas regler som säkerställer att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel genomför ett bedömningsförfarande, och regler för uppföljningen av berörda godkännanden för försäljning.
- (27) I samband med förtydligandet och stärkandet av bestämmelserna om säkerhetsövervakning av läkemedel i direktiv 2001/83/EG finns det även anledning att ytterligare förtydliga förfarandet för all unionsomfattande bedömning av säkerhetsfrågor rörande läkemedel efter det att godkännande för försäljning utfärdats. I detta syfte bör antalet förfaranden för unionsomfattande bedömning begränsas till två, av vilka det ena medger en snabb utvärdering och är avsett att tillämpas när skyndsamma åtgärder bedöms vara nödvändiga. Oavsett om det skyndsamma förfarandet eller det normala förfarandet tillämpas, och om läkemedlet blivit godkänt genom centraliserat eller icke-centraliserat förfarande, bör kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel alltid utfärda en rekommendation när det föreligger skäl för åtgärder som är grundade på säkerhetsövervakningsuppgifter. Det är lämpligt att samordningsgruppen och kommittén för humanläkemedel utgår från denna rekommendation när de genomför sin utvärdering av ärendet.
- (28) Det är nödvändigt att införa harmoniserade vägledande principer och offentlig tillsyn av sådana, av de behöriga myndigheterna efterfrågade, icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts, som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning och som omfattar insamling av uppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal, vilket innebär att de inte omfattas av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel⁽¹⁾. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel bör ansvara för tillsynen av sådana studier. Studier som efterfrågas av endast en behörig myndighet och som ska genomföras i endast en medlemsstat, efter det att ett läkemedel har godkänts för försäljning, bör övervakas av den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat i vilken studien är avsedd att genomföras. Det bör också fastställas bestämmelser för uppföljning vid behov av berörda godkännanden för försäljning inför antagandet av harmoniserade åtgärder i hela unionen.
- (29) För att se till att bestämmelserna om säkerhetsövervakning följs bör medlemsstaterna säkerställa att innehavarna av godkännande för försäljning blir föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder om de inte fullgör skyldigheterna avseende säkerhetsövervakning. Om de villkor som ingår i godkännandet för försäljning inte uppfylls inom angiven tidsfrist bör de nationella behöriga myndigheterna ha befogenhet att ompröva godkännandet för försäljning.

⁽¹⁾ EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.

- (30) För att skydda folkhälsan bör de nationella behöriga myndigheternas säkerhetsövervakning få tillräcklig finansiering. Det bör säkerställas att tillräcklig finansiering av säkerhetsövervakningen är möjlig genom att de nationella behöriga myndigheterna bemyndigas att ta ut avgifter från innehavare av godkännande för försäljning. Hanteringen av dessa insamlade medel bör stå under ständig kontroll av de nationella behöriga myndigheterna för att garantera deras oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning.
- (31) Det bör vara möjligt för medlemsstaterna att på vissa villkor tillåta att de relevanta aktörerna avviker från vissa bestämmelser i direktiv 2001/83/EG vilka hänför sig till krav på märkning och förpackning, för att de ska kunna lösa allvarliga tillgänglighetsproblem vid avsaknad av eller brist på godkända läkemedel eller på läkemedel som har släppts ut på marknaden.
- (32) Eftersom målet för detta direktiv, nämligen att förbättra säkerheten för läkemedel på unionsmarknaden på ett harmoniserat sätt i alla medlemsstater, inte i tillräcklig utsträckning kan uppnås av medlemsstaterna och det därför på grund av åtgärdens omfattning och verkningar bättre kan uppnås på unionsnivå, kan unionen vidta åtgärder i enlighet med subsidiaritetsprincipen i artikel 5 i fördraget om Europeiska unionen (EU-fördraget). I enlighet med proportionalitetsprincipen i samma artikel går detta direktiv inte utöver vad som är nödvändigt för att uppnå detta mål.
- (33) Tillämpningen av detta direktiv ska inte påverka tillämpningen av Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter⁽¹⁾ och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001 av den 18 december 2000 om skydd för enskilda då gemenskapsinstitutionerna och gemenskapsorganen behandlar personuppgifter och om den fria rörligheten för sådana uppgifter⁽²⁾. För att kunna upptäcka, bedöma, förstå och förhindra biverkningar, samt att identifiera och vidta åtgärder för att minska riskerna och öka fördelarna med läkemedel i syfte att skydda folkhälsan bör det vara möjligt att behandla personuppgifter inom Eudravigilance-systemet utan att bryta mot unionens lagstiftning om uppgiftsskydd. Syftet att skydda folkhälsan utgör ett viktigt allmänintresse, och följaktligen kan behandlingen av personuppgifter berättigas om identifierbara hälsouppgifter behandlas endast när det är nödvändigt och endast när berörda parter gör en bedömning av nödvändigheten i varje fas av säkerhetsövervakningen.
- (34) Bestämmelserna om övervakning av läkemedel i direktiv 2001/83 utgör särskilda bestämmelser i den mening som
- avses i artikel 15.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 765/2008 av den 9 juli 2008 om krav för ackreditering och marknadskontroll i samband med saluföring av produkter⁽³⁾.
- (35) Den säkerhetsövervakning som fastställs i detta direktiv kräver att enhetliga villkor fastställs för innehållet i och underhållet av säkerhetsövervakningssystemets master file, minimikraven för kvalitetssystemet avseende den säkerhetsövervakning som genomförs av nationella behöriga myndigheter och innehavare av godkännande för försäljning, användningen av internationellt vedertagen terminologi, formaten och standarderna för säkerhetsövervakningen samt minimikraven för övervakning av uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att avgöra om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats. Formatet och innehållet vid elektronisk översändelse av misstänkta biverkningar från medlemsstater och innehavare av godkännande för försäljning, formatet och innehållet för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner samt formatet för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om säkerhetsstudier efter godkännandet bör även fastställas. I enlighet med artikel 291 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget) ska regler och allmänna principer för medlemsstaternas kontroll av kommissionens utövande av sina genomförandebefogenheter fastställas i förväg genom en förordning i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet. I avvaktan på att denna nya förordning antas fortsätter rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som ska tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter⁽⁴⁾ att vara tillämpligt, med undantag för det föreskrivande förfarandet med kontroll som inte är tillämpligt.
- (36) Kommissionen bör ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 290 i EUF-fördraget för att kunna anta bestämmelser som kompletterar artiklarna 21a och 22a i direktiv 2001/83/EG. Kommissionen bör ges befogenhet att anta tilläggsbestämmelser i vilka det anges när det kan bli aktuellt att kräva effektstudier efter det att ett läkemedel har godkänts. Det är av särskild betydelse att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, inklusive på expertnivå.
- (37) I enlighet med punkt 34 i det interinstitutionella avtalet om bättre lagstiftning⁽⁵⁾ uppmuntras medlemsstaterna att för egen del och i unionens intresse upprätta egna tabeller som så långt det är möjligt visar överensstämmelsen mellan detta direktiv och införlivandeåtgärderna samt att offentliggöra dessa tabeller.
- (38) Direktiv 2001/83/EG bör ändras i enlighet med detta.

⁽¹⁾ EGT L 281, 23.11.1995, s. 31.

⁽²⁾ EGT L 8, 12.1.2001, s. 1.

⁽³⁾ EUT L 218, 13.8.2008, s. 30.

⁽⁴⁾ EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

⁽⁵⁾ EUT C 321, 31.12.2003, s. 1.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Ändringar av direktiv 2001/83/EG

Direktiv 2001/83/EG ska ändras på följande sätt:

1. Artikel 1 ska ändras på följande sätt:

a) Punkt 11 ska ersättas med följande:

”11. biverkning: skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel.”

b) Punkt 14 ska utgå.

c) Punkt 15 ska ersättas med följande:

”15. *säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts*: studie som avser ett godkänt läkemedel som genomförs i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera en säkerhetsrisk för att bekräfta säkerhetsprofilen för ett läkemedel, eller i syfte att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet.”

d) Följande punkter ska införas:

”28b. *riskhanteringssystem*: en rad säkerhetsövervakningsåtgärder och ingripanden som utformats för att identifiera, specificera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel, och de omfattar också en bedömning av åtgärdernas och ingripandenas effektivitet.

28c. *riskhanteringsplan*: en detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet.

28d. *system för säkerhetsövervakning*: system som används av innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i avdelning IX, och som är avsett för övervakning av godkända läkemedels säkerhet och upptäckt av ändringar i risk/nyttaförhållandet.

28e. *master file för systemet för säkerhetsövervakning*: detaljerad beskrivning av det system för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända läkemedel.”

2. Artikel 8.3 ska ändras på följande sätt:

a) Led ia ska ersättas med följande:

”ia) En sammanfattning av sökandens system för säkerhetsövervakning där följande ska ingå:

— Bevis för att sökanden till sitt förfogande har en kvalificerad person som ska ansvara för säkerhetsövervakningen.

— Namnet på de medlemsstater där den kvalificerade personen uppehåller sig och är verksam.

— Kontaktuppgifter för den kvalificerade personen.

— En undertecknad försäkran från sökanden om att sökanden har de resurser som krävs för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i avdelning IX.

— En hänvisning till den plats där master file för systemet för säkerhetsövervakning förvaras.”

b) Följande led ska införas efter led ia:

”iaa) Den riskhanteringsplan som beskriver riskhanteringssystemet som sökanden kommer att inrätta för läkemedlet i fråga, samt en sammanfattning.”

c) Led l ska ersättas med följande:

”l) Kopior av följande:

— Godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i ett tredjeland, en sammanfattning av säkerhetsuppgifterna inklusive de uppgifter som ingår i den periodiska säkerhetsrapporten, när dessa är tillgängliga, och rapporterna om misstänkta biverkningar, samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande enligt detta direktiv.

— Den produktresumé som sökanden föreslagit i enlighet med artikel 11 eller som den behöriga myndigheten i medlemsstaten godkänt i enlighet med artikel 21 och den bipacksedel som föreslagits i enlighet med artikel 59 eller som godkänts av de behöriga myndigheterna i medlemsstaten i enlighet med artikel 61.

— Uppgifter om alla beslut att avslå en begäran om godkännande som fattats inom unionen eller i ett tredjeland, samt skälen till dessa beslut.”

d) Led n ska utgå.

e) Följande stycken ska läggas till efter andra stycket:

”Det riskhanteringssystem som avses i första stycket led iaa ska stå i proportion till de identifierade riskerna och de potentiella riskerna med läkemedlet och till behovet av säkerhetsdata efter det att produkten godkänts.

Den information som avses i första stycket ska uppdateras när det kan anses som lämpligt.”

3. I artikel 11 ska följande stycken läggas till:

”För läkemedel som anges i den förteckning som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 ska produktresumén innehålla följande uppgift: ”Detta läkemedel omfattas

av kompletterande övervakning'. Detta tillkännagivande ska föregås av den svarta symbol som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 och följas av en lämplig standardiserad förklaring.

Till alla läkemedel ska en standardtext bifogas där hälso- och sjukvårdspersonal uttryckligen ombedes rapportera misstänkta biverkningar enligt det nationella frivilliga rapporteringssystemet som avses i artikel 107a.1. Det ska vara möjligt att rapportera på olika sätt, inbegripet på elektroniskt väg, i enlighet med artikel 107a.1 andra stycket."

4. Artikel 16g.1 ska ersättas med följande:

"1. Artiklarna 3.1 och 3.2, 4.4, 6.1, 12, 17.1, 19, 20, 23, 24, 25, 40–52, 70–85, 101–108b, 111.1 och 111.3, 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, 126 andra stycket och 127 i detta direktiv samt kommissionens direktiv 2003/94/EG av den 8 oktober 2003 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningsd i fråga om humanläkemedel och prövningsläkemedel för humant bruk (*) ska tillämpas analogt på registrering som traditionellt använt läkemedel vilken beviljas enligt detta kapitel.

(*) EUT L 262, 14.10.2003, s. 22."

5. Artikel 17 ska ändras på följande sätt:

- a) I punkt 1 andra stycket ska "artiklarna 27" ersättas med "artiklarna 28".
- b) I punkt 2 ska "artiklarna 27" ersättas med "artiklarna 28".

6. I artikel 18 ska "artiklarna 27" ersättas med "artiklarna 28".

7. Artikel 21.3 och 21.4 ska ersättas med följande:

"3. De nationella behöriga myndigheterna ska utan dröjsmål offentliggöra godkännandet för försäljning tillsammans med bipacksedeln, produktresumén och alla villkor som fastställts i enlighet med artiklarna 21a, 22 och 22a, tillsammans med tidsfrister för uppfyllandet av dessa villkor för varje läkemedel som de har godkänt.

4. De nationella behöriga myndigheterna ska utarbeta en utredningsrapport och ge kommentarer till dokumentationen i fråga om resultaten av de farmaceutiska undersökningarna och prekliniska studierna, de kliniska prövningarna, riskhanteringssystemet och systemet för säkerhetsövervakning av det aktuella läkemedlet. Utredningsrappor-

ten ska uppdateras så snart det föreligger ny information som är av betydelse för utvärderingen av läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

De nationella behöriga myndigheterna ska utan dröjsmål offentliggöra utredningsrapporten och skälen för sitt yttrande efter det att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats. Skälen ska anges separat för varje indikation som ansökan avser.

Den offentliga utredningsrapporten ska innehålla en sammanfattning som ska vara avfattad så att den är lättförståelig för allmänheten. Denna sammanfattning ska bland annat innehålla ett avsnitt om villkoren för användningen av läkemedlet."

8. Följande artikel ska införas:

"Artikel 21a

Utöver de bestämmelser som fastställts i artikel 19 kan ett godkännande för försäljning av ett läkemedel beviljas med minst ett av följande villkor:

- a) Vissa av de åtgärder för att säkerställa säker användning av läkemedel som ingår i riskhanteringssystemet ska vidtas.
- b) Det ska göras säkerhetsstudier efter det att produkten godkännts.
- c) Strängare krav på registrering eller rapportering av misstänkta biverkningar än dem som avses i avdelning IX ska uppfyllas.
- d) Andra villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet ska iakttas.
- e) Det finns ett system för säkerhetsövervakning som är adekvat.
- f) Effekstudier ska genomföras efter det att läkemedlet godkännts i de fall då farhågor rörande vissa aspekter av dess effekt har identifierats och endast kan skingras efter det att läkemedlet har marknadsförts. Ett sådant krav på att genomföra dessa studier ska grunda sig på delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 22b med beaktande av de vetenskapliga riktlinjerna som omnämns i artikel 108a.

Godkännandet för försäljning ska vid behov innehålla tidsfrister för när dessa villkor ska vara uppfyllda."

9. Artikel 22 ska ersättas med följande:

"Artikel 22

I undantagsfall och efter samråd med sökanden får godkännandet för försäljning beviljas med förbehåll för vissa villkor, särskilt i fråga om läkemedlets säkerhet, rapportering till nationella behöriga myndigheter av alla eventuella tillbud i samband med användningen och åtgärder som ska vidtas.

Godkännandet för försäljning får endast beviljas på objektiva och verifierbara grunder, om sökanden kan visa att denne inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normal användning, och det ska grundas på något av de skäl som anges i bilaga I.

Frågan om godkännandet för försäljning ska fortsätta att gälla ska sammanhånga med den årliga omprövningen av dessa villkor."

10. Följande artiklar ska införas:

"Artikel 22a

1. Sedan ett godkännande för försäljning har beviljats får den nationella behöriga myndigheten kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning:

- a) gör en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts, om det finns farhågor rörande risker med ett godkänt läkemedel. Om samma farhågor föreligger för mer än ett läkemedel ska den nationella behöriga myndigheten, efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, uppmana berörda innehavare av godkännande för försäljning att göra en gemensam säkerhetsstudie efter det att läkemedlen godkänts,
- b) gör en effektstudie efter det att läkemedlet godkänts, när kunskapen om sjukdomen eller den kliniska metodologin tyder på att tidigare utredningar av ett läkemedels effektivitet kan bli föremål för betydande ändringar. Kravet att utföra effektstudien efter det att läkemedlet godkänts ska grunda sig på de delegerade akter som antagits med stöd av artikel 22b, samtidigt som hänsyn tas till de vetenskapliga riktlinjer som avses i artikel 108a.

Ett sådant krav ska vara vederbörigen motiverat, meddelas skriftligt och ska innehålla syftet med och tidsfristen för att genomföra och lämna in studien.

2. Den nationella behöriga myndigheten ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga yttranden avseende kravet inom en tidsfrist som myndigheten anger, om innehavaren av godkännandet för

försäljning begär detta inom 30 dagar efter det att det skriftliga kravet har mottagits.

3. På grundval av de skriftliga yttranden som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar ska den nationella behöriga myndigheten dra tillbaka eller vidhålla kravet. Om den nationella behöriga myndigheten vidhåller kravet ska godkännandet för försäljning ändras så att kravet ingår som ett villkor för att godkännande för försäljning ska beviljas, och riskhanteringssystemet ska uppdateras i enlighet med detta.

Artikel 22b

1. I syfte att fastställa de situationer i vilka det enligt artiklarna 21a och 22a i detta direktiv kan krävas effektstudier efter det att godkännande för försäljning beviljats får kommissionen, genom delegerade akter i enlighet med artikel 121a, och med förbehåll för de villkor som anges i artiklarna 121b och 121c, anta åtgärder som kompletterar bestämmelserna i artiklarna 21a och 22a.

2. När kommissionen antar sådana delegerade akter ska den agera i enlighet med bestämmelserna i detta direktiv.

Artikel 22c

1. Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska i sitt riskhanteringssystem införa de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a.

2. Medlemsstaterna ska meddela myndigheten vilka godkännanden för försäljning som de har beviljat med förbehåll för de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a."

11. Artikel 23 ska ersättas med följande:

"Artikel 23

1. Efter det att ett godkännande för försäljning har beviljats ska innehavaren av godkännandet för försäljning, med avseende på de tillverknings- och kontrollmetoder som föreskrivs i artikel 8.3 d och h, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och göra de ändringar som kan krävas för att läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras enligt allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

Dessa ändringar ska godkännas av den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska snarast möjligt till den nationella behöriga myndigheten lämna nya uppgifter som kan medföra ändringar av de uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 8.3, 10, 10a, 10b och 11 eller artikel 32.5 eller i bilaga I.

Särskilt ska innehavaren av godkännandet för försäljning skyndsamt underrätta den nationella behöriga myndigheten om förbud eller begränsningar som införts av de behöriga myndigheterna i något land där läkemedlet saluförs och om annan ny information som kan påverka bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet i fråga. Informationen ska innehålla både positiva och negativa resultat av kliniska prövningar eller andra studier vid alla indikationer och i alla populationer, oberoende av om detta är infört i godkännandet för försäljning, samt uppgifter om läkemedlets användning där denna användning inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att produktinformationen är vetenskapligt uppdaterad, inbegripet de slutsatser av bedömningen och de rekommendationer som offentliggjorts i den webbportal för europeiska läkemedel som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004.

4. För att fortlöpande kunna bedöma risk/nyttaförhållandet, får den nationella behöriga myndigheten när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning överlämnar uppgifter som visar att risk/nyttaförhållandet fortfarande är gynnsamt. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fullt ut och utan dröjsmål besvara en sådan begäran.

Den nationella behöriga myndigheten får när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar en kopia av master file för systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska översända kopian senast sju dagar efter det att begäran har mottagits."

12. Artikel 24 ska ändras på följande sätt:

a) I punkt 2 ska andra stycket ersättas med följande:

"Innehavaren av godkännandet för försäljning ska för detta ändamål till den nationella behöriga myndigheten lämna en konsoliderad version av dokumentationen vad avser kvalitet, säkerhet och effekt, inklusive en utvärdering av uppgifterna i rapporter om misstänkta biverkningar och periodiska säkerhetsrapporter som lämnats i enlighet med avdelning IX, och information om alla ändringar som införts efter det att godkännandet för försäljning beviljats, minst nio månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla enligt punkt 1."

b) Punkt 3 ska ersättas med följande:

"3. Ett förnyat godkännande för försäljning ska gälla utan tidsbegränsning, såvida inte den nationella behöriga

myndigheten av skäl som är motiverade med hänsyn till säkerhetsövervakningen, inbegripet exponering av ett otillräckligt antal patienter för det berörda läkemedlet, beslutar om ytterligare ett femårigt förnyande i enlighet med punkt 2."

13. Rubriken "Kapitel 4 Förfarande för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande" ska utgå.

14. Artikel 27 ska ändras på följande sätt:

a) Punkterna 1 och 2 ska ersättas med följande:

"1. En samordningsgrupp ska inrättas för följande ändamål:

a) För att granska alla frågor som rör ett godkännande för försäljning av ett läkemedel i två eller flera medlemsstater, i enlighet med de förfaranden som anges i kapitel 4.

b) För att granska frågor som rör säkerhetsövervakning av läkemedel som godkänts av medlemsstaterna, i enlighet med artiklarna 107c, 107e, 107g, 107k och 107q.

c) För att granska frågor som rör ändringar av godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna, i enlighet med artikel 35.1.

Myndigheten ska tillhandahålla samordningsgruppens sekretariat.

För fullgörandet av säkerhetsövervakningen, däribland godkännande av riskhanteringssystem och övervakning av deras effektivitet, ska samordningsgruppen utgå från de vetenskapliga bedömningarna och rekommendationerna från den kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel som avses i artikel 56.1 aa i förordning (EG) nr 726/2004.

2. Samordningsgruppen ska bestå av en företrädare för varje medlemsstat; denne företrädare ska utses för en förnybar period om tre år. Medlemsstater får utse en ersättare för en förnybar period om tre år. Samordningsgruppens ledamöter får åtföljas av experter.

Samordningsgruppens ledamöter och experterna ska vid fullgörandet av sina uppgifter utnyttja de vetenskapliga och regulatoriska resurser som finns att tillgå inom nationella behöriga myndigheter. Varje behörig nationell myndighet ska kontrollera utvärderingens vetenskapliga kvalitet och underlätta ledamöternas och experternas arbete.

Artikel 63 i förordning (EG) nr 726/2004 är tillämplig på samordningsgruppen när det gäller insyn och ledamöternas oberoende.”

b) Följande punkter ska läggas till:

”4. Myndighetens verkställande direktör eller dennes företrädare samt företrädare för kommissionen får delta i alla möten i samordningsgruppen.

5. Samordningsgruppens ledamöter ska se till att gruppens uppgifter i lämplig utsträckning samordnas med det arbete som utförs av de nationella behöriga myndigheterna, däribland de rådgivande organ som berörs av godkännandena för försäljning.

6. Om inte annat följer av detta direktiv ska de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen göra sitt yttersta för att uppnå enighet angående de åtgärder som ska vidtas. Om en sådan enighet inte kan uppnås ska den ståndpunkt gälla som omfattas av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen.

7. Av samordningsgruppens ledamöter ska det krävas att de, även sedan deras uppdrag har upphört, inte yppar någonting som omfattas av tystnadsplikt.”

15. Efter artikel 27 ska följande rubrik införas:

”KAPITEL 4

Förfarande för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande”

16. Artikel 31.1 ska ändras på följande sätt:

a) Första stycket ska ersättas med följande:

”Medlemsstaterna, kommissionen, sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning ska i särskilda fall, då unionens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34 innan ett beslut fattas om en ansökan om godkännande för försäljning, om tillfälligt återkallande eller upphävande av ett godkännande för försäljning eller om varje annan ändring av ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig.”

b) Följande stycken ska införas efter första stycket:

”När hänskjutandet är motiverat av utvärderingen av uppgifter från säkerhetsövervakningen av ett godkänt läkemedel ska ärendet hänskjutas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning och artikel 107j.2 får tillämpas. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska utfärda en rekommendation i enlighet med det förfarande som anges i artikel 32. Den slutliga rekommendationen ska sändas till kommittén för humanläkemedel eller till samordningsgruppen, så som det bedöms vara lämpligt, och det förfarande som anges i artikel 107k ska tillämpas.

När det bedöms vara nödvändigt att agera skyndsamt ska dock det förfarande som anges i artiklarna 107i – 107k tillämpas.”

17. Artikel 36 ska utgå.

18. Artikel 59 ska ändras på följande sätt:

a) Punkt 1 ska ändras på följande sätt:

i) Led e ska ersättas med följande:

”e) En beskrivning av de biverkningar som kan uppträda vid normal användning av läkemedlet och, om så krävs, vilka åtgärder som bör vidtas i sådana fall.”

ii) Följande stycken ska läggas till:

”För läkemedel som anges i den förteckning som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 ska följande text införas: ’Detta läkemedel är föremål för kompletterande övervakningsåtgärder.’ Denna information ska föregås av den svarta symbol som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 och följas av en lämplig standardiserad förklaring.

Alla läkemedel ska åtföljas av en standardiserad text där patienterna uttryckligen ombeds rapportera varje misstänkt biverkning till läkare, farmaceuter, hälso- eller sjukvårdspersonal eller direkt till det frivilliga nationella rapporteringssystemet som avses i artikel 107a.1, och där de olika möjliga rapporteringsvägarna anges (elektronisk rapportering, postadress och/eller andra) i enlighet med artikel 107a.1 andra stycket.”

b) Följande punkt ska läggas till:

”4. Senast den 1 januari 2013 ska kommissionen lägga fram en utredningsrapport för Europaparlamentet och rådet om rådande brister i produktresumén och bipacksedeln och hur de kan åtgärdas för att bättra tillgodose patienternas och hälso- och sjukvårdspersonalens behov. Kommissionen ska, om det bedöms som lämpligt, på grundval av rapporten och efter det att berörda aktörer har rådfrågats, lägga fram förslag i syfte att öka begripligheten och förbättra layout och innehåll i dessa handlingar.”

19. Artikel 63.3 ska ersättas med följande:

”3. Om läkemedlet inte är avsett att lämnas ut direkt till patienten, eller om det föreligger allvarliga problem beträffande tillgången till läkemedlet, får de behöriga myndigheterna, med förbehåll för åtgärder som de anser vara nödvändiga för att skydda människors hälsa, undanta enskilda läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln ska innehålla vissa uppgifter. De får också helt eller delvis undanta vissa läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln ska vara på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet har släppts ut på marknaden.”

20. Avdelning IX ska ersättas med följande:

”AVDELNING IX

SÄKERHETSÖVERVAKNING

KAPITEL 1

Allmänna bestämmelser

Artikel 101

1. Medlemsstaterna ska ha ett system för säkerhetsövervakning för att fullgöra sin säkerhetsövervakning och för sitt deltagande i unionens säkerhetsövervakning.

Systemet för säkerhetsövervakning ska användas för att samla in information om riskerna med läkemedel med avseende på användarnas hälsa eller folkhälsan. Information ska särskilt gälla biverkningar hos människor vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, samt de biverkningar som har samband med exponering i arbetet.

2. Medlemsstaterna ska med hjälp av det system för säkerhetsövervakning som avses i punkt 1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vidta

lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning vid behov. De ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för säkerhetsövervakning och rapportera resultaten till kommissionen senast den 21 september 2013 och därefter vartannat år.

3. Varje medlemsstat ska utse en behörig myndighet för säkerhetsövervakning.

4. Kommissionen får begära att medlemsstaterna deltar, under myndighetens samordning, i den internationella harmoniseringen och standardiseringen av tekniska åtgärder avseende säkerhetsövervakning.

Artikel 102

Medlemsstaterna ska

a) vidta alla lämpliga åtgärder för att uppmuntra patienter, läkare, farmaceuter och annan hälso- och sjukvårdspersonal att rapportera misstänkta biverkningar till den nationella behöriga myndigheten. I dessa uppgifter får organisationer som representerar konsumenter, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal engageras i lämplig utsträckning,

b) underlätta patienternas rapportering genom att erbjuda alternativa rapporteringsformat utöver webbaserade format,

c) vidta alla lämpliga åtgärder för att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar,

d) se till att allmänheten får viktig information i god tid om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning och som avser användning av ett läkemedel, genom offentliggörande på webbportalen och vid behov genom andra sätt att informera allmänheten,

e) genom insamling av information och vid behov genom uppföljning av rapporter om misstänkta biverkningar säkerställa att alla lämpliga åtgärder vidtas för att det klart ska gå att identifiera alla biologiska läkemedel som förskrivs, lämnas ut eller säljs på deras territorium som är föremål för en rapport om misstänkt biverkning, med vederbörlig hänsyn till läkemedlets namn, i enlighet med artikel 1.20, och tillverkningsnummer,

f) vidta nödvändiga åtgärder för att se till att innehavare av godkännande för försäljning som åsidosätter de skyldigheter som fastställs i denna avdelning kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder.

Vid tillämpning av första stycket leden a och e får medlemsstaterna föreskriva särskilda krav för läkare, farmaceuter och annan hälso- och sjukvårdspersonal.

Artikel 103

En medlemsstat får delegera alla uppgifter som den åläggs enligt denna avdelning till en annan medlemsstat, om denna lämnat skriftligt samtycke. Varje medlemsstat får företräda endast en annan medlemsstat.

Den delegerande medlemsstaten ska skriftligen informera kommissionen, myndigheten och övriga medlemsstater om delegeringen. Den delegerande medlemsstaten och myndigheten ska offentliggöra denna information.

Artikel 104

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ha ett system för säkerhetsövervakning för att fullgöra sin säkerhetsövervakning, motsvarande systemet för säkerhetsövervakning i den relevanta medlemsstaten i enlighet med artikel 101.1.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska med hjälp av det system för säkerhetsövervakning som avses i punkt 1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vidta åtgärder vid behov.

Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för säkerhetsövervakning. Innehavaren ska lägga in information om huvudresultaten av granskningen i master file för systemet för säkerhetsövervakning och, på grundval av granskningsresultaten, se till att en plan för korrigerande åtgärder upprättas och genomförs. Så snart de korrigerande åtgärderna är fullständigt genomförda får denna information tas bort.

3. Som en del av systemet för säkerhetsövervakning ska innehavaren av godkännandet för försäljning

- a) fortlöpande och oavbrutet till sitt förfogande ha en person med lämpliga kvalifikationer som är ansvarig för säkerhetsövervakning,
- b) upprätthålla och på begäran tillhandahålla en master file för systemet för säkerhetsövervakning,
- c) ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel,
- d) övervaka resultatet av de åtgärder för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanen eller som är villkor för godkännande för försäljning enligt artikel 21a, 22 eller 22a,
- e) uppdatera riskhanteringssystemet och övervaka säkerhetsdata för att avgöra om det finns nya eller förändrade

risker eller om det har skett ändringar i risk/nyttaförhållandet i fråga om läkemedlen.

Den kvalificerade person som avses i första stycket led a ska uppehålla sig och vara verksam i unionen och ansvara för att upprätta och förvalta systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna den kvalificerade personens namn och kontaktuppgifter till den behöriga myndigheten och myndigheten.

4. Trots vad som sägs i bestämmelserna i punkt 3 får de nationella behöriga myndigheterna begära att en kontaktperson för säkerhetsövervakningsfrågor utses på nationell nivå som ska rapportera till den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen.

Artikel 104a

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 2, 3 och 4 i den här artikeln, ska innehavare av godkännanden för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012, genom undantag från artikel 104.3 c, inte åläggas att ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel.

2. Den nationella behöriga myndigheten får kräva att en innehavare av godkännande för försäljning ska ha ett sådant riskhanteringssystem som avses i artikel 104.3 c, vid farhågor om att risk/nyttaförhållandet för ett godkänt läkemedel kan påverkas. I detta sammanhang ska den nationella behöriga myndigheten också ställa krav på att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar en detaljerad beskrivning av det riskhanteringssystem som innehavaren avser att inrätta för läkemedlet i fråga.

Kravet ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligt och ska innehålla tidsfristen för att lämna in en detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet.

3. Den nationella behöriga myndigheten ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga yttranden avseende kravet, inom en tidsfrist som den anger, om innehavaren av godkännandet för försäljning begär detta inom 30 dagar efter det att det skriftliga kravet har mottagits.

4. På grundval av de skriftliga yttranden som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar ska den nationella behöriga myndigheten dra tillbaka eller vidhålla kravet. Om den nationella behöriga myndigheten vidhåller kravet ska godkännandet för försäljning vid behov ändras så att de åtgärder som ska vidtas som en del av riskhanteringssystemet införs som villkor för det godkännande för försäljning som avses i artikel 21a led a.

Artikel 105

De nationella behöriga myndigheterna ska fortlöpande kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts för säkerhetsövervakning, kommunikationsnät och marknadsövervakning i syfte att säkerställa deras oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning.

Första stycket ska inte utgöra något hinder för nationella behöriga myndigheter att ta ut avgifter från innehavare av godkännande för försäljning för de nationella behöriga myndigheternas fullgörande av dessa uppgifter, under förutsättning att myndigheternas oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning strikt garanteras.

KAPITEL 2

Öppenhet och information

Artikel 106

Varje medlemsstat ska skapa och underhålla en nationell webbportal för läkemedel som ska vara kopplad till den webbportal för europeiska läkemedel som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004. Genom de nationella webbplatserna för läkemedelssäkerhet ska medlemsstaterna offentliggöra minst följande:

- a) Offentliga utredningsrapporter tillsammans med en sammanfattning.
- b) Produktresuméer och bipacksedlar.
- c) Sammanfattningar av riskhanteringsplaner för läkemedel som godkänts i enlighet med detta direktiv.
- d) Den förteckning över läkemedel som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004.
- e) Information om de olika kommunikationsvägar som hälso- och sjukvårdspersonal och patienter kan använda för att rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till de nationella behöriga myndigheterna, däribland de nätbaserade strukturerade blanketter som avses i artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004.

Artikel 106a

1. Så snart innehavaren av godkännandet för försäljning har för avsikt att offentliggöra ett meddelande om eventuella farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning och som avser användningen av ett läkemedel, och i alla händelser samtidigt som eller innan meddelandet offentliggörs, ska han eller hon vara skyldig att informera de nationella behöriga myndigheterna, myndigheten och kommissionen.

Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska vara skyldig att se till att information till allmänheten presenteras objektivt och inte är vilseledande.

2. Om inte meddelandena skyndsamt måste offentliggöras för att skydda folkhälsan, ska medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen informera varandra senast 24 timmar före offentliggörandet av ett meddelande om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning av ett läkemedel.

3. I fråga om aktiva substanser i läkemedel som är godkända i mer än en medlemsstat ska myndigheten ansvara för samordningen av de nationella behöriga myndigheternas säkerhetsmeddelanden och tillhandahålla tidtabeller för när informationen ska offentliggöras.

Under myndighetens samordning ska medlemsstaterna vidta alla rimliga åtgärder för att enas om ett gemensamt meddelande med anledningen av säkerheten för det berörda läkemedlet och tidtabeller för spridning av dem. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska på myndighetens begäran bistå med råd om dessa säkerhetsmeddelanden.

4. När myndigheten eller nationella behöriga myndigheter offentliggör den information som avses i punkterna 2 och 3, ska alla konfidentiella uppgifter om enskilda eller företag avlägsnas, om de inte behövs för att skydda folkhälsan.

KAPITEL 3

Registrering, rapportering och bedömning av säkerhetsdata

Avsnitt 1

Registrering och rapportering av misstänkta biverkningar

Artikel 107

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska registrera alla sådana misstänkta biverkningar i unionen eller i tredjeland som de får kännedom om, oavsett om de rapporteras spontant av patienterna eller hälso- och sjukvårdspersonal, eller om de inträffar i samband med en studie efter det att produkten godkänts.

Innehavare av godkännande för försäljning ska se till att dessa rapporter finns tillgängliga på en och samma plats i unionen.

Genom undantag från första stycket ska misstänkta biverkningar som inträffar i samband med en klinisk prövning registreras och rapporteras i enlighet med direktiv 2001/20/EG.

2. Innehavare av godkännande för försäljning får inte vägra att beakta rapporter om misstänkta biverkningar som lämnats elektroniskt eller på annat lämpligt sätt av patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

3. Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till den databas och det nätverk för databehandling (nedan kallade *Eudravigilance-databasen*) som avses i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004, lämna information om alla misstänkta allvarliga biverkningar i unionen och i tredjeland inom 15 dagar efter det att den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning har fått kännedom om händelsen.

Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till Eudravigilance-databasen, lämna information om alla misstänkta icke allvarliga biverkningar som inträffar i unionen inom 90 dagar efter det att den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning har fått kännedom om händelsen.

När det gäller läkemedel som innehåller sådana aktiva substanser som avses i den förteckning över publikationer som bevakas av myndigheten enligt artikel 27 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavare av godkännande för försäljning inte vara skyldiga att till Eudravigilance-databasen rapportera misstänkta biverkningar som registrerats i den förtecknade medicinska litteraturen, men de ska bevaka all annan medicinsk litteratur och rapportera alla misstänkta biverkningar.

4. Innehavare av godkännande för försäljning ska upprätta förfaranden i syfte att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar. De ska också samla in uppföljande information om dessa rapporter och sända in uppgifterna till Eudravigilance-databasen.

5. Innehavare av godkännande för försäljning ska samarbeta med myndigheten och medlemsstaterna i sökandet efter kopior av rapporter om misstänkta biverkningar.

Artikel 107a

1. Varje medlemsstat ska registrera alla misstänkta biverkningar som inträffar på dess territorium och som har delgetts den av hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. Medlemsstaterna ska på lämpligt sätt engagera patienter och hälso- och sjukvårdspersonal i uppföljningen av varje rapport de mottar för att uppfylla bestämmelserna i artikel 102 led c och e.

Medlemsstaterna ska se till att rapporter om sådana biverkningar får lämnas genom de nationella webbportalerna för läkemedel eller på annat sätt.

2. När rapporten har lämnats in av en innehavare av godkännande för försäljning får den medlemsstat på vilkens territorium den misstänkta biverkningen har inträffat involvera innehavaren av godkännande för försäljning i uppföljningen av rapporten.

3. Medlemsstaterna ska samarbeta med myndigheten och innehavarna av godkännande för försäljning i sökandet efter kopior av rapporten om misstänkta biverkningar.

4. Medlemsstaterna ska på elektronisk väg lämna rapporterna till Eudravigilance-databasen inom 15 dagar efter mottagandet av de rapporter om allvarliga misstänkta biverkningar som avses i punkt 1.

De ska på elektronisk väg lämna rapporter om icke allvarliga misstänkta biverkningar till Eudravigilance-databasen inom 90 dagar efter mottagandet av de rapporter som avses i punkt 1.

Innehavare av godkännande för försäljning ska ha tillgång till dessa rapporter genom Eudravigilance-databasen.

5. Medlemsstaterna ska se till att rapporter om misstänkta biverkningar som uppkommit på grund av ett fel förknippat med användningen av ett läkemedel som de får kännedom om görs tillgängliga för Eudravigilance-databasen och för alla myndigheter, organ, organisationer och/eller institutioner som ansvarar för patientsäkerhet i den medlemsstaten. De ska också se till att de myndigheter som ansvarar för läkemedel i den medlemsstaten får information om alla misstänkta biverkningar som någon annan myndighet i den medlemsstaten fått kännedom om. Dessa rapporter ska identifieras på lämpligt sätt i de blanketter som avses i artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004.

6. Om det inte är motiverat på grunder som hör samman med säkerhetsövervakning får enskilda medlemsstater inte införa ytterligare krav på innehavare av godkännande för försäljning beträffande rapportering av misstänkta biverkningar.

Avsnitt 2

Periodiska säkerhetsrapporter

Artikel 107b

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna periodiska säkerhetsrapporter till myndigheten med följande innehåll:

- a) Sammanfattningar av uppgifter som är relevanta för bedömningen av nytta och riskerna med läkemedlet, däribland resultaten av alla studier som behandlar eventuellt inverkan på godkännandet för försäljning.
- b) En vetenskaplig utvärdering av risk/nyttaförhållandet för läkemedlet.
- c) Alla uppgifter om försäljningsvolymen för läkemedlet och alla uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning har om antalet förskrivningar, inklusive en beräkning av antalet människor som exponerats för läkemedlet.

Den utvärdering som avses i led b ska grundas på tillgängliga uppgifter, bl.a. från kliniska prövningar vid icke godkända indikationer och populationer.

De periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas in elektroniskt.

2. Myndigheten ska göra den rapport som avses i punkt 1 tillgänglig för de nationella behöriga myndigheterna, ledamöterna av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, kommittén för humanläkemedel och samordningsgruppen genom den databas som avses i artikel 25a i förordning (EG) nr 726/2004.

3. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel ska innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel som avses i artikel 10.1 eller 10a och innehavare av registrering av läkemedel som avses i artikel 14 eller 16a lämna in periodiska säkerhetsrapporter om dessa läkemedel om

a) denna skyldighet i enlighet med artikel 21a eller 22 är ett villkor för att godkännande för försäljning ska beviljas, eller

b) rapporten efterfrågas av behörig myndighet på grund av farhågor med anledning av säkerhetsövervakningsuppgifter eller därför att det saknas periodiska säkerhetsrapporter om en aktiv substans efter det att godkännande för försäljning har beviljats. Utredningsrapporterna om de efterfrågade periodiska säkerhetsrapporterna ska skickas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel som ska avgöra om det finns behov av en separat utredningsrapport för alla godkännanden för försäljning av läkemedel för samma aktiva substans och informera samordningsgruppen eller kommittén för humanläkemedel härom, i enlighet med de förfaranden som anges i artiklarna 107c.4 och 107e.

Artikel 107c

1. Det ska anges i godkännandet för försäljning hur ofta de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas.

Datumen för inlämning i enlighet med det angivna inlämningsintervallet ska beräknas från datumet för godkännandet.

2. Innehavare av godkännande för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012 och som inte underställts

villkor om när och hur ofta de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas, ska lämna de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med andra stycket i denna punkt fram till dess att nya krav på när och hur ofta rapporterna ska lämnas anges i godkännandet för försäljning eller fastställs i enlighet med punkt 4, 5 eller 6.

Periodiska säkerhetsrapporter ska lämnas till de behöriga myndigheterna omedelbart efter begäran eller enligt följande:

a) Om ett läkemedel ännu inte har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad efter godkännandet fram till utsläppandet på marknaden.

b) Om ett läkemedel har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad under de första två åren efter det första utsläppandet på marknaden, en gång om året under de följande två åren och vart tredje år därefter.

3. Punkt 2 ska även tillämpas på läkemedel som godkänts i endast en medlemsstat och för vilka punkt 4 inte är tillämplig.

4. Om läkemedel för vilka det har beviljats olika godkännanden för försäljning innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser, får de inlämningsintervall och inlämningsdatum för de periodiska säkerhetsrapporterna som följer av tillämpningen av punkterna 1 och 2 ändras och harmoniseras så att det blir möjligt att göra en enhetlig bedömning inom ramen för ett samarbetsförfarande för den periodiska säkerhetsrapporteringen med utgångspunkt i ett referensdatum för unionen, från vilket inlämningsdatumerna beräknas.

Det harmoniserade rapporteringsintervallet och referensdatumet för unionen får efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fastställas av någon av följande:

a) Kommittén för humanläkemedel, om minst ett av godkännandena för försäljning av de läkemedel som innehåller den aktiva substansen i fråga har beviljats i enlighet med centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.

b) Samordningsgruppen, i andra fall än de som avses i led a.

Det harmoniserade inlämningsintervallet för rapporterna som bestämts i enlighet med första och andra styckena ska offentliggöras av myndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in en ansökan om ändring av godkännandet i enlighet härmed.

5. För de syften som avses i punkt 4 ska unionens referensdatum för läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser vara något av följande:

- a) Datum för det första godkännandet för försäljning i unionen av ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.
- b) Om det datum som avses i led a inte kan fastställas, det tidigaste av de kända datumen för godkännande för försäljning av ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.

6. Innehavare av godkännande för försäljning ska ha rätt att begära att kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen, beroende på vad som är lämpligt, fastställer referensdatum för unionen eller ändrar inlämningsintervallet för de periodiska säkerhetsrapporterna av ett av följande skäl:

- a) Av folkhälsoskäl.
- b) För att undvika överlappande bedömningar.
- c) För att uppnå internationell harmonisering.

En sådan begäran ska vara skriftlig och motiverad. Kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen ska efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel antingen bifalla eller avslå denna begäran. Alla ändringar av inlämningsdatum eller inlämningsintervall för periodiska säkerhetsrapporter ska offentliggöras av myndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska i enlighet därmed lämna in en ansökan om ändring av godkännandet för försäljning.

7. Myndigheten ska offentliggöra en förteckning över referensdatum för unionen och inlämningsintervall för de periodiska säkerhetsrapporterna genom webbportalen för europeiska läkemedel.

Om de datum för inlämning och intervall för de periodiska säkerhetsrapporterna som anges i godkännandet för försäljning

ändras till följd av tillämpningen av punkterna 4, 5 och 6 ska ändringen träda i kraft sex månader efter offentliggörandet.

Artikel 107d

De nationella behöriga myndigheterna ska bedöma de periodiska säkerhetsrapporterna för att fastställa om det föreligger nya risker eller om riskerna har förändrats eller om risk/nyttaförhållandet för läkemedlen har ändrats.

Artikel 107e

1. En enda utvärdering av de periodiska säkerhetsrapporterna ska göras för läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat och, i de fall som avses i artikel 107c.4–107c.6, för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser och för vilka ett referensdatum för unionen och inlämningsintervall för de periodiska säkerhetsrapporterna har fastställts.

Den enda bedömningen ska göras av någon av följande:

- a) En medlemsstat som utsetts av samordningsgruppen, om inte något av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.
- b) En rapportör som utsetts av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, om minst ett av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.

När samordningsgruppen väljer ut medlemsstat i enlighet med andra stycket led a ska den ta hänsyn till om medlemsstaten fungerar som referensmedlemsstat i enlighet med artikel 28.1.

2. Medlemsstaten eller rapportören, beroende på vad som är lämpligt, ska utarbeta en utredningsrapport inom 60 dagar efter att ha mottagit den periodiska säkerhetsrapporten och sända den till myndigheten och de berörda medlemsstaterna. Myndigheten ska sända rapporten till innehavaren av godkännande för försäljning.

Medlemsstaterna och innehavaren av godkännande för försäljning får lämna synpunkter till myndigheten och rapportören eller medlemsstaten inom 30 dagar efter mottagandet av utredningsrapporten.

3. Rapportören eller medlemsstaten ska uppdatera utredningsrapporten inom 15 dagar efter mottagandet av de synpunkter som avses i punkt 2 och sända den till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska vid sitt nästa möte anta utredningsrapporten med eller utan ytterligare ändringar och utfärda en rekommendation. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges. Myndigheten ska införa den antagna utredningsrapporten och rekommendationen i det arkiv som upprättats i enlighet med artikel 25a i förordning (EG) nr 726/2004 och vidarebefordra båda två till innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 107f

Efter bedömningen av de periodiska säkerhetsrapporterna ska de nationella behöriga myndigheterna överväga om det är nödvändigt att vidta åtgärder avseende godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet.

De ska antingen bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning.

Artikel 107g

1. Om det görs en enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter där åtgärder föreslås rörande mer än ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 107e.1 och inget godkännande har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska samordningsgruppen inom 30 dagar efter att ha mottagit rapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rapporten och komma fram till en ståndpunkt om bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra den överenskomna ståndpunkten.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva de berörda godkännandena för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring är aktuell ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten

av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet i artiklarna 33 och 34.

När den överenskommelse som nåts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsstaterna inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. Vid en enskild bedömning av periodiska säkerhetsrapporter som rekommenderar några åtgärder som berör mer än ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 107e.1 där minst ett godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska kommittén för humanläkemedel inom 30 dagar efter att ha mottagit rapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rapporten och anta ett yttrande om bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra yttrandet.

När detta yttrande från kommittén för humanläkemedel inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

4. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen göra följande:

- a) Anta ett beslut riktat till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som berörs av det förfarande som avses i detta avsnitt.
- b) Om det enligt yttrandet behövs lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning, anta ett beslut om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i förordning (EG) nr 726/2004 och som berörs av förfarandet i detta avsnitt.

Artiklarna 33 och 34 i detta direktiv ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i första stycket led a i denna punkt och medlemsstaternas genomförande av det.

Artikel 10 i förordning (EG) nr 726/2004 ska tillämpas på det beslut som avses i första stycket led b i denna punkt. Om kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artikel 127a i detta direktiv.

Avsnitt 3

Signaldetektion

Artikel 107h

1. I fråga om läkemedel som godkänts i enlighet med detta direktiv ska de nationella behöriga myndigheterna i samarbete med myndigheten vidta följande åtgärder:

a) Övervaka resultatet av de åtgärder för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanerna och av de villkor som avses i artikel 21a, 22 eller 22a.

b) Bedöma uppdateringar av riskhanteringssystemet.

c) Övervaka uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att avgöra om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats och om dessa risker påverkar risk/nyttaförhållandet.

2. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska göra en första analys och prioritering av signaler om nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet. Om den anser att det behövs en uppföljning, ska bedömningen av dessa signaler och överenskomelser om alla åtgärder som vidtas avseende godkännandet för försäljning göras inom en tidsperiod som motsvarar ärendets omfattning och allvar.

3. Myndigheten och de nationella behöriga myndigheterna och innehavaren av godkännandet för försäljning ska informera varandra vid konstaterade nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet.

Medlemsstaterna ska se till att innehavaren av godkännandet för försäljning informerar myndigheten och de nationella behöriga myndigheterna vid konstaterade nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet.

Avsnitt 4

Skyndsamt unionsförfarande

Artikel 107i

1. En medlemsstat eller kommissionen, beroende på omständigheterna, ska inleda det förfarande som avses i detta avsnitt genom att informera de andra medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen om att skyndsamma åtgärder

anses nödvändiga, till följd av utvärderingen av uppgifter som härrör från säkerhetsövervakningen av läkemedel, i något av följande fall:

a) Om den överväger att tillfälligt återkalla eller upphäva ett godkännande för försäljning.

b) Om den överväger att förbjuda tillhandahållandet av ett läkemedel.

c) Om den överväger att avslå ansökan om förnyat godkännande för försäljning.

d) Om den får veta av innehavaren av godkännandet för försäljning att innehavaren på grund av farhågor för säkerheten har avbrutit utsläppandet på marknaden av ett läkemedel eller vidtagit åtgärder för att dra tillbaka ett godkännande för försäljning eller har för avsikt att göra det.

e) Om den anser att det behövs en ny kontraindikation, en minskning av den rekommenderade dosen eller en begränsning av indikationerna.

Myndigheten ska kontrollera om farhågorna för säkerheten berör andra läkemedel än det som informationen avser, eller om den gäller alla produkter inom samma grupp eller terapeutisk klass.

Om det läkemedel som berörs har erhållit godkännande för försäljning i mer än en medlemsstat ska myndigheten utan onödigt dröjsmål informera den som inlett förfarandet om resultatet av denna kontroll, och förfarandena i artiklarna 107j och 107k ska tillämpas. I annat fall ska farhågorna för säkerheten behandlas av den berörda medlemsstaten. Myndigheten eller medlemsstaten, beroende på vilket som är tillämpligt, ska göra informationen om att förfarandet har inletts tillgänglig för innehavare av godkännandet för försäljning.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i punkt 1 i denna artikel, och artiklarna 107j och 107k får en medlemsstat, när skyndsamma åtgärder krävs till skydd för folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning och förbjuda användningen av läkemedlet i fråga på dess territorium till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits. Medlemsstaten ska senast följande arbetsdag underrätta kommissionen, myndigheten och övriga medlemsstater om skälen till sin åtgärd.

3. När som helst under det förfarande som anges i artiklarna 107j – 107k får kommissionen begära att de medlemsstater där läkemedlet har godkänts omedelbart vidtar tillfälliga åtgärder.

Om förfarandet i enlighet med punkt 1 omfattar läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004, får kommissionen när som helst under det förfarande som inletts enligt detta avsnitt omedelbart vidta tillfälliga åtgärder avseende dessa godkännanden för försäljning.

4. Den information som avses i denna artikel kan gälla ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel eller en terapeutisk klass.

Om myndigheten konstaterar att frågan berör fler läkemedel än dem som omfattas av informationen eller att den gäller alla läkemedel inom samma grupp eller terapeutiska klass, ska den utöka förfarandets räckvidd i enlighet med detta.

Om det förfarande som inleds enligt denna artikel omfattar en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass, ska läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och som tillhör denna grupp eller klass också omfattas av förfarandet.

5. Vid den tidpunkt då den information som avses i punkt 1 lämnas ska medlemsstaten ge myndigheten tillgång till all relevant vetenskaplig information som den har tillgång till och alla bedömningar som den gjort.

Artikel 107j

1. Efter att ha mottagit sådan information som avses i artikel 107i.1 ska myndigheten genom webbportalen för europeiska läkemedel offentligt meddela att förfarandet har inletts. Samtidigt får medlemsstaterna offentligt meddela att förfarandet inletts på sina nationella webbportaler.

Meddelandet ska beskriva ärendet som överförs till myndigheten i enlighet med artikel 107i, och läkemedlet och i tillämpliga fall de aktuella aktiva substanserna. Det ska innehålla information om den rätt som innehavare av godkännande för försäljning, hälso- och sjukvårdspersonal och allmänheten har att till myndigheten lämna information som är relevant för förfarandet, och det ska ange hur denna information får lämnas.

2. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska göra en bedömning av ärendet som har inlämnats till myndigheten i enlighet med artikel 107i. Rapportören ska ha ett nära samarbete med den rapportör som utsetts av kommittén för humanläkemedel och referensmedlemsstaten för det läkemedel som avses.

Som ett led i denna bedömning får innehavaren av godkännandet för försäljning inlämna skriftliga kommentarer.

Om ärendets brådskande natur så tillåter får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel genomföra offentliga utfrågningar, om den på goda grunder anser att det är befogat, i synnerhet med avseende på omfattningen och allvaret av farhågorna för säkerheten. De offentliga utfrågningarna ska hållas i enlighet med de villkor som specificerats av myndigheten och ska tillkännages genom webbportalen för europeiska läkemedel. I denna överenskommelse ska villkoren för deltagande anges.

Vid den offentliga utfrågningen ska läkemedlets terapeutiska effekt ägnas vederbörlig uppmärksamhet.

Myndigheten ska, i samråd med de berörda parterna, utarbeta organisations- och uppföranderegler för offentliga utfrågningar i enlighet med artikel 78 i förordning (EG) nr 726/2004.

Om en innehavare av godkännande för försäljning eller någon annan person som tänker lämna information har hemliga uppgifter som är relevanta för den fråga som förfarandet gäller, kan vederbörande begära att få lämna uppgifterna till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid en sluten utfrågning.

3. Inom 60 dagar efter det att informationen har lämnats ska kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämna en rekommendation med angivande av de bakomliggande skälen med vederbörligt beaktande av läkemedlets terapeutiska effekt. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges. Om ärendet är brådskande kan kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas. Rekommendationen ska omfatta en av följande eller en kombination av följande punkter:

- a) Det behövs inga fler utvärderingar eller åtgärder på unionsnivå.
- b) Innehavaren godkännandet för försäljning bör göra ytterligare en utvärdering av uppgifterna och följa upp resultaten av den utvärderingen.
- c) Innehavaren av godkännandet för försäljning bör sponsra en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts och en uppföljning av resultaten av studien.
- d) Medlemsstaterna eller innehavaren av godkännandet för försäljning bör vidta riskminimerande åtgärder.

e) Godkännandet för försäljning bör återkallas tillfälligt, upphävas eller inte förnyas.

f) Godkännandet för försäljning bör ändras.

Vid tillämpning av första stycket led d ska det i rekommendationen anges vilka riskminimerande åtgärder som rekommenderas och på vilka villkor eller med vilka begränsningar godkännandet för försäljning bör beviljas.

Om det i de fall som avses i första stycket led f rekommenderas att man ändrar eller lägger till information i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, ska rekommendationen innehålla förslag på formulering av den ändrade eller kompletterande informationen och förslag på var denna formulering bör placeras i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln.

Artikel 107k

1. Om förfarandet i enlighet med artikel 107i.4 inte omfattar godkännanden för försäljning som har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska samordningsgruppen inom 30 dagar efter det att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämnat sin rekommendation behandla rekommendationen och komma fram till en ståndpunkt om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra den överenskomna ståndpunkten. Om antagandet av ståndpunkten är synnerligen brådskande får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller avstå från att förnya det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring har överenskommit ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet

i artiklarna 33 och 34. Genom undantag från artikel 34.1 ska dock det förfarande som avses i artikel 121.2 tillämpas.

När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av de medlemsstater som företräds i gruppen skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. Om förfarandet i enlighet med artikel 107i.4 omfattar minst ett godkännande för försäljning som har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska kommittén för humanläkemedel inom 30 dagar efter att ha mottagit rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rekommendationen och anta ett yttrande om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de berörda godkännandena för försäljning. Om antagandet av yttrandet är synnerligen brådskande får kommittén för humanläkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

När yttrandet från kommittén för humanläkemedel skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

4. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen göra följande:

- a) Anta ett beslut riktat till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som omfattas av det förfarande som anges i detta avsnitt.
- b) Om det enligt yttrandet behövs lagstiftningsåtgärder, anta ett beslut om att ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och i enlighet med förfarandet i detta avsnitt.

Artiklarna 33 och 34 i detta direktiv ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i första stycket led a i denna punkt och medlemsstaternas genomförande av det. Genom undantag från artikel 34.1 i detta direktiv ska dock det förfarande som avses i artikel 121.2 i direktivet tillämpas.

Artikel 10 i förordning (EG) nr 726/2004 ska tillämpas på det beslut som avses i första stycket led b i denna punkt. Genom undantag från artikel 10.2 i den förordningen ska dock det förfarande som avses i artikel 87.2 i förordningen tillämpas. Om kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artikel 127a i detta direktiv.

Avsnitt 5

Offentliggörande av utredningar

Artikel 107l

Myndigheten ska offentliggöra de slutgiltiga utredningar, rekommendationer, yttranden och beslut som avses i artiklarna 107b–107k genom webbportalen för europeiska läkemedel.

KAPITEL 4

Tillsyn av säkerhetsstudier efter det att produkten godkännts

Artikel 107m

1. Detta kapitel ska tillämpas på sådana icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkännts som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning, antingen frivilligt eller till följd av ett krav i enlighet med artikel 21a eller 22a, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

2. Detta kapitel påverkar varken nationella krav eller unionens krav för att säkerställa välbefinnande och rättigheter för deltagarna i de icke-interventionsstudier avseende säkerhet som genomförs efter det att läkemedlet godkännts.

3. Studierna ska inte genomföras om det faktum att studien görs innebär att användningen av ett läkemedel gynnas.

4. Ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkännts ska endast omfatta kompensation för tid och utgifter.

5. Den nationella behöriga myndigheten får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in protokoll och resultatrapporter till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien har genomförts.

6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka slutrapporten till behöriga myndigheter i den medlemsstat där studien genomfördes inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats.

7. Medan studien pågår ska innehavaren av godkännandet för försäljning övervaka de uppgifter som framkommit och analysera deras konsekvenser för risk/nyttaförhållandet för det berörda läkemedlet.

All ny information som kan påverka risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel ska lämnas till de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning i enlighet med artikel 23.

Den skyldighet som avses i andra stycket påverkar inte den information om resultaten av studier som innehavaren av godkännande för försäljning ska göra tillgänglig genom de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med artikel 107b.

8. Artiklarna 107n–107q ska uteslutande tillämpas på de studier som avses i punkt 1 vilka utförs till följd av ett krav i enlighet med artikel 21a eller 22a.

Artikel 107n

1. Innan en studie görs ska innehavaren av godkännandet för försäljning vara skyldig att lämna ett utkast till protokoll till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, med undantag för studier som ska utföras endast i en medlemsstat som begär studien enligt artikel 22a. För sådana studier ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna ett utkast till protokoll till den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien genomförs.

2. Inom 60 dagar efter det att utkastet till protokoll har lämnats ska den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt,

- a) lämna ett godkännande av utkastet till protokoll,
- b) lämna ett meddelande om invändning, som i detalj ska ange skälen för invändningen, i något av följande fall:
 - i) den anser att användningen av ett läkemedel gynnas av att studien görs,
 - ii) den anser att studien är utformad på ett sätt som inte motsvarar syftet med den, eller
- c) lämna ett meddelande till innehavaren av godkännandet för försäljning om att studien är en klinisk prövning som omfattas av direktiv 2001/20/EG.

3. Studien får inledas endast när den har godkännts skriftligt av den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt.

Om ett sådant godkännande som avses i punkt 2 a har lämnats ska innehavaren av godkännandet för försäljning vidarebefordra protokollet till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där studien ska genomföras och får där efter inleda studien i enlighet med det godkända protokollet.

Artikel 107o

När en studie har inletts ska alla större ändringar av protokollet innan de genomförs lämnas till den nationella behöriga myndigheten eller till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt. Den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt, ska bedöma ändringarna och informera innehavaren av godkännandet för försäljning om huruvida den godkänner eller invänder mot dessa. Om så krävs ska innehavaren av godkännandet för försäljning informera de medlemsstater där studien genomförs.

Artikel 107p

1. När studien har slutförts ska en slutrapport om studien lämnas till den nationella behöriga myndigheten eller till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel inom tolv månader efter det att insamlingen av uppgifter har avslutats, om inte ett skriftligt undantag har beviljats av den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ta ställning till om resultaten av studien får konsekvenser för godkännandet för försäljning och ska vid behov lämna en ansökan till de nationella behöriga myndigheterna om ändring av godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska på elektronisk väg tillsammans med slutrapporten lämna en sammanfattning av resultaten av studien till den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

Artikel 107q

1. På grundval av resultaten av studien och efter att ha hört innehavaren av godkännandet för försäljning får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämna rekommationer om villkoren för godkännandet för försäljning, med angivande av de bakomliggande skälen. I rekommendationerna ska avvikande ståndpunkter och motiveringarna till desamma anges.

2. Om det lämnas rekommationer om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännandet för försäljning av ett läkemedel som godkänts av medlemsstaterna enligt detta direktiv, ska de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen komma överens om en ståndpunkt i ärendet med beaktande av den rekommendation

som avses i punkt 1 och inklusive en tidtabell för genomförandet av den överenskomna ståndpunkten.

Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring har överenskommit ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Överenskommelsen ska offentliggöras på den webbportal för europeiska läkemedel som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsstaterna inom samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet i artiklarna 33 och 34.

När den överenskommelse som nåts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsländerna inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen och majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

KAPITEL 5

Genomförande, delegering och vägledning

Artikel 108

För att harmonisera genomförandet av säkerhetsövervakningen av läkemedel som fastställs i detta direktiv, ska kommissionen anta bestämmelser om genomförande som täcker följande områden för vilka säkerhetsövervakning föreskrivs i artiklarna 8.3, 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n och 107p.

- a) Innehåll och underhåll av den master file för systemet för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning ska sköta.
- b) Minimikrav för kvalitetssystemet för den säkerhetsövervakning som utförs av de nationella behöriga myndigheterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.

- c) Användning av internationellt vedertagen terminologi, format och standarder för genomförandet av säkerhetsövervakningen av läkemedel.
- d) Minimikrav för övervakningen av uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att fastställa om det föreligger nya risker eller risker har förändrats.
- e) Format och innehåll för elektronisk överföring av misstänkta biverkningar från medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.
- f) Format och innehåll för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner.
- g) Format för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om säkerhetsstudierna efter det att produkten godkännts.

Dessa åtgärder ska utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbetet på området för säkerhetsövervakning och ska vid behov revideras med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen. Dessa åtgärder ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande som avses i artikel 121.2.

Artikel 108a

För att underlätta genomförandet säkerhetsövervakningen av läkemedel inom unionen ska myndigheten i samarbete med behöriga myndigheter och andra berörda parter utarbeta:

- a) En vägledning till god praxis vad gäller säkerhetsövervakning av läkemedel för såväl berörda myndigheter som innehavare av godkännande för försäljning.
- b) En vetenskaplig vägledning till effektstudier efter det att godkännande för försäljning beviljats.

Artikel 108b

Kommissionen ska offentliggöra en rapport om medlemsstaternas säkerhetsövervakning av läkemedel senast den 21 juli 2015 och därefter vart tredje år.”

21. Artikel 111 ska ändras på följande sätt:

- a) Punkt 1 ska ändras på följande sätt:

- i) Första stycket ska ersättas med följande:

”Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten ska i samarbete med myndigheten se till att de

rättsliga kraven i fråga om läkemedel uppfylls, genom inspektioner och vid behov utan förvarning och, när det är lämpligt, genom att ge ett officiellt läkemedelslaboratorium eller ett annat laboratorium som anvisats för detta ändamål i uppdrag att göra stickprovskontroller. Detta samarbete ska bestå av att dela information med myndigheten beträffande såväl planerade som genomförda inspektioner. Medlemsstaterna och myndigheten ska tillsammans samordna inspektioner i tredjeländer.”

- ii) I femte stycket ska led d ersättas med följande:

”d) inspektera affärslokaler, register, dokument och master file för systemet för säkerhetsövervakning hos innehavaren av godkännandet för försäljning eller hos de företag som av innehavaren fått i uppdrag att bedriva den verksamhet som beskrivs i avdelning IX.”

- b) Punkt 3 ska ersättas med följande:

”3. Efter varje sådan inspektion som avses i punkt 1 ska den behöriga myndigheten rapportera huruvida den inspekterade parten rättar sig efter de principer och riktlinjer för god tillverkningssed och goda distributions seder som avses i artiklarna 47 och 84, eller huruvida innehavaren av godkännande för försäljning uppfyller kraven i avdelning IX.

Den behöriga myndighet som genomförde inspektionen ska informera den inspekterade parten om innehållet i dessa rapporter.

Innan den behöriga myndigheten antar rapporten ska den ge den berörda inspekterade parten tillfälle att lämna synpunkter.”

- c) Punkt 7 ska ersättas med följande:

”7. Om det efter en sådan inspektion som avses i punkt 1 a, b och c eller av resultatet av en inspektion av en distributör av läkemedel eller aktiva substanser eller en tillverkare av läkemedelskonstituens som används som utgångsmaterial konstateras att den inspekterade parten inte följer principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed eller god distributionssed i unionslagstiftningen, ska en uppgift om detta införas i den unionsdatabas som avses i punkt 6.”

d) Följande punkt ska läggas till:

"8. Om det efter en sådan inspektion som avses i punkt 1 d konstateras att tillverkaren inte iakttar systemet för säkerhetsövervakning enligt beskrivningen i master file för systemet för säkerhetsövervakning och inte följer bestämmelserna i avdelning IX, ska den berörda medlemsstatens behöriga myndighet uppmärksamma innehavaren av godkännandet för försäljning på bristerna och ge vederbörande tillfälle att lämna synpunkter.

I sådana fall ska den berörda medlemsstaten underrätta de andra medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen.

Den berörda medlemsstaten ska i förekommande fall vidta nödvändiga åtgärder för att se till att en innehavare av godkännande för försäljning kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder."

22. Artikel 116 ska ersättas med följande:

"Artikel 116

De behöriga myndigheterna ska tillfälligt återkalla, upphäva, eller ändra godkännandet för försäljning, om de anser att läkemedlet är skadligt, att det saknar terapeutisk effekt, att risk/nyttaförhållandet inte är gynnsamt eller att dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna. Terapeutisk effekt anses inte föreligga om det konstateras att terapeutiska resultat inte kan uppnås med läkemedlet.

Ett godkännande för försäljning får också tillfälligt återkallas, upphävas, eller ändras om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artikel 8, 10 eller 11 är felaktiga eller inte har ändrats i enlighet med artikel 23, om de villkor som avses i artikel 21a, 22 eller 22a inte har uppfyllts eller om de kontroller som avses i artikel 112 inte har utförts."

23. Artikel 117 ska ändras på följande sätt:

a) Punkt 1 ska ändras på följande sätt:

i) Led a ska ersättas med följande:

"a) läkemedlet är skadligt, eller"

ii) Led c ska ersättas med följande:

"c) risk/nyttaförhållandet inte är gynnsamt, eller"

b) Följande punkt ska läggas till:

"3. Den behöriga myndigheten får, för ett läkemedel vars tillhandahållande har förbjudits eller som tillfälligt har dragits tillbaka från marknaden i enlighet med punkterna 1 och 2, vid särskilda omständigheter under en övergångsperiod tillåta att läkemedlet lämnas ut till patienter som redan behandlas med läkemedlet."

24. Följande artiklar ska införas:

"Artikel 121a

1. Befogenheten att anta de delegerade akter som avses i artikel 22b ska ges till kommissionen för en period på fem år från den 20 januari 2011. Kommissionen ska utarbeta en rapport om de delegerade befogenheterna senast sex månader innan perioden på fem år löpt ut. Delegeringen av befogenhet ska automatiskt förlängas med perioder av samma längd, om den inte återkallas av Europaparlamentet eller rådet i enlighet med artikel 121b.

2. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska kommissionen samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.

3. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i artiklarna 121b och 121c.

Artikel 121b

1. Den delegering av befogenhet som avses i artikel 22b får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet.

2. Den institution som inlett ett internt förfarande för att besluta huruvida en delegering av befogenhet ska återkallas ska sträva efter att underrätta den andra institutionen och kommissionen inom en rimlig tid innan det slutliga beslutet fattas, och ange vilka delegerade befogenheter som kan komma att återkallas och skälen för detta.

3. Beslutet om återkallande innebär att delegeringen av de befogenheter som anges i beslutet upphör att gälla. Det får verkan omedelbart, eller vid ett senare, i beslutet angivet datum. Det påverkar inte giltigheten av delegerade akter som redan trätt i kraft. Det ska offentliggöras i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Artikel 121c

1. Europaparlamentet eller rådet får invända mot en delegerad akt inom en period om två månader från delgivningsdagen.

På Europaparlamentets eller rådets initiativ ska den perioden förlängas med två månader.

2. Om varken Europaparlamentet eller rådet vid utgången av den period som avses i punkt 1 har invänt mot den delegerade akten, ska den offentliggöras i *Europeiska unionens officiella tidning* och träda i kraft den dag som anges i den.

Den delegerade akten får offentliggöras i *Europeiska unionens officiella tidning* och träda i kraft innan denna period löper ut, förutsatt att både Europaparlamentet och rådet underrättat kommissionen om att de inte har för avsikt att göra några invändningar.

3. Om antingen Europaparlamentet eller rådet invänder mot en delegerad akt inom den period som avses i punkt 1 ska den inte träda i kraft. Den institution som invänder mot en delegerad akt ska ange skälen för detta."

25. Artikel 122.2 ska ersättas med följande:

"2. På motiverad begäran ska medlemsstaterna på elektronisk väg skicka de rapporter som avses i artikel 111.3 till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat eller till myndigheten."

26. Artikel 123.4 ska ersättas med följande:

"4. Myndigheten ska en gång om året offentliggöra en förteckning över läkemedel för vilka godkännanden för försäljning har nekats, upphävts eller tillfälligt återkallats, vars tillhandahållande har förbjudits eller som har dragits tillbaka från marknaden."

27. I artikel 126a ska punkterna 2 och 3 ersättas med följande:

"2. Om en medlemsstat använder sig av denna möjlighet ska den vidta nödvändiga åtgärder för att se till att kraven i detta direktiv uppfylls, särskilt de som avses i avdelningarna V, VI, VIII, IX och XI. En medlemsstat får besluta att artikel 63.1 och 63.2 inte ska gälla läkemedel som beviljats godkännande enligt punkt 1.

3. Innan en medlemsstat beviljar ett sådant godkännande för försäljning

a) ska den underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning i den medlemsstat i vilken det berörda läkemedlet godkännts om förslaget att bevilja ett godkännande för försäljning enligt denna artikel för läkemedlet, och

b) får den be den behöriga myndigheten i den medlemsstaten att tillhandahålla en kopia av utredningsrapporten enligt artikel 21.4 och av det godkännande för försäljning av detta läkemedel som är i kraft. På begäran ska den behöriga myndigheten i den medlemsstaten inom 30 dagar efter det att begäran mottagits tillhandahålla en kopia av utredningsrapporten och godkännandet för försäljning för detta läkemedel."

28. Artikel 127a ska ersättas med följande:

"Artikel 127a

Om ett läkemedel ska godkännas i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och kommittén för humanläkemedel i sitt yttrande hänvisar till de rekommenderade villkoren eller begränsningarna i artikel 9.4 c, ca, cb eller cc i förordningen, får kommissionen anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artiklarna 33 och 34 i det här direktivet, för genomförandet av dessa villkor eller begränsningar."

Artikel 2

Övergångsbestämmelser

1. Medlemsstaterna ska se till att kravet i artikel 104.3 b i direktiv 2001/83/EG, ändrat genom det här direktivet, om att innehavaren av godkännandet för försäljning ska upprätthålla och på begäran tillhandahålla en master file för systemet för säkerhetsövervakning för ett eller flera läkemedel, tillämpas på godkännanden för försäljning som beviljats före den 21 juli 2011, antingen från och med

a) den dag då dessa godkännanden för försäljning förnyas, eller

b) utgången av en treårsperiod som börjar löpa den 21 juli 2011,

beroende på vilket som inträffar först.

2. Medlemsstaterna ska se till att förfarandet som avses i artiklarna 107m–107q i direktiv 2001/83/EG, ändrat genom det här direktivet, endast tillämpas på studier som inlett efter den 21 juli 2011.

3. Medlemsstaterna ska se till att kravet i artikel 107.3 i direktiv 2001/83/EG, ändrat genom det här direktivet, om att innehavaren av godkännandet för försäljning på elektronisk väg ska lämna information om misstänkta biverkningar till Eudravigilance-databasen, tillämpas i sex månader efter det att databasen har tagits i bruk och detta har tillkännagetts av myndigheten.

4. Till dess att myndigheten kan säkerställa att Eudravigilance-databasen fungerar på det sätt som anges i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004 i dess ändrade lydelse enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1235/2010⁽¹⁾ ska innehavare av godkännande för försäljning inom 15 dagar efter den dag då den berörda innehavaren fått kännedom om det inträffade rapportera alla allvarliga misstänkta biverkningar som förekommit inom unionen till den behöriga myndigheten i den medlemsstat inom vilkens territorium händelsen inträffat och alla allvarliga misstänkta biverkningar som förekommit inom ett tredjelands territorium till myndigheten och, på begäran, till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning.

5. Till dess att myndigheten kan säkerställa att Eudravigilance-databasen fungerar på det sätt som anges i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004 i dess ändrade lydelse enligt förordning (EU) nr 1235/2010 får den behöriga myndigheten i en medlemsstat kräva av innehavare av godkännande för försäljning att de ska rapportera alla icke-allvarliga misstänkta biverkningar som förekommer inom den medlemsstatens territorium inom 90 dagar efter den dag då den berörda innehavaren av godkännande för försäljning fått kännedom om det inträffade.

6. Under denna period ska medlemsstaterna säkerställa att de rapporter som avses i punkt 4, och som avser händelser som inträffat inom deras territorium, så snart som möjligt görs tillgängliga för Eudravigilance-databasen, och allra senast inom 15 dagar efter det att den allvarliga misstänkta biverkningen har meddelats.

7. De nationella behöriga myndigheterna ska se till att kravet att innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter till myndigheten enligt artikel 107b.1 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse enligt det här direktivet, tillämpas i 12 månader efter det att databasen har tagits i bruk och detta har tillkännagetts av myndigheten.

Till dess att myndigheten kan säkerställa att databasen fungerar som överenskommet för de periodiska säkerhetsrapporterna ska innehavarna av godkännande för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter till alla de medlemsstater där läkemedlet har godkänts för försäljning.

Artikel 3

Införlivande

1. Medlemsstaterna ska senast den 21 juli 2012 anta och offentliggöra de bestämmelser i lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De ska till kommissionen genast överlämna texten till dessa bestämmelser.

De ska tillämpa dessa bestämmelser från och med den 21 juli 2012.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser ska de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen ska göras ska varje medlemsstat själv utfärda.

2. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna texten till de centrala bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

Artikel 4

Ikraftträdande

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Artikel 5

Adressater

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Strasbourg den 15 december 2010.

På Europaparlamentets vägnar

J. BUZEK

Ordförande

På rådets vägnar

O. CHASTEL

Ordförande

⁽¹⁾ Se sidan 1 i detta nummer av EUT.

DIRECTIVES

DIRECTIVE 2010/84/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 15 December 2010

amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Article 114 and Article 168(4)(c) thereof,

Having regard to the proposal from the European Commission,

After transmission of the draft legislative act to the national parliaments,

Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee ⁽¹⁾,

Having regard to the opinion of the Committee of the Regions ⁽²⁾,

Having regard to the opinion of the European Data Protection Supervisor ⁽³⁾,

Acting in accordance with the ordinary legislative procedure ⁽⁴⁾,

Whereas:

(1) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use ⁽⁵⁾ lays down harmonised rules for the authorisation, supervision and pharmacovigilance of medicinal products for human use within the Union.

(2) Pharmacovigilance rules are necessary for the protection of public health in order to prevent, detect and assess

adverse reactions to medicinal products placed on the Union market, as the full safety profile of medicinal products can only be known after they have been placed on the market.

(3) In the light of the experience acquired and following an assessment by the Commission of the Union system of pharmacovigilance, it has become clear that it is necessary to take measures in order to improve the operation of Union law on the pharmacovigilance of medicinal products.

(4) While the fundamental objective of the regulation of medicinal products is to safeguard public health, this aim should nevertheless be achieved by means that do not impede the free movement of safe medicinal products within the Union. It has emerged from the assessment of the Union system of pharmacovigilance that divergent actions by Member States in relation to safety issues pertaining to medicinal products are creating obstacles to the free movement of medicinal products. In order to prevent or eliminate those obstacles the existing pharmacovigilance provisions at Union level should be strengthened and rationalised.

(5) For the sake of clarity, the definition of the term 'adverse reaction' should be amended to ensure that it covers noxious and unintended effects resulting not only from the authorised use of a medicinal product at normal doses, but also from medication errors and uses outside the terms of the marketing authorisation, including the misuse and abuse of the medicinal product. The suspicion of an adverse drug reaction, meaning that there is at least a reasonable possibility of there being a causal relationship between a medicinal product and an adverse event, should be sufficient reason for reporting. Therefore, the term 'suspected adverse reaction' should be used when referring to reporting obligations. Without prejudice to the existing Union and national provisions and practices on medical confidentiality, Member States should ensure that reporting and processing of personal data related to suspected adverse reactions, including those associated with medication errors is carried out on a confidential basis. This should not affect Member States' obligations regarding the mutual exchange of

⁽¹⁾ OJ C 306, 16.12.2009, p. 28.

⁽²⁾ OJ C 79, 27.3.2010, p. 50.

⁽³⁾ OJ C 229, 23.9.2009, p. 19.

⁽⁴⁾ Position of the European Parliament of 22 September 2010 [not yet published in the Official Journal] and Council Decision of 29 November 2010.

⁽⁵⁾ OJ L 311, 28.11.2001, p. 67.

- information on pharmacovigilance issues or their obligation to make available to the public important information on pharmacovigilance concerns. Furthermore, the principle of confidentiality should not affect the obligations of the persons concerned to provide information under criminal law.
- (6) The pollution of waters and soils with pharmaceutical residues is an emerging environmental problem. Member States should consider measures to monitor and evaluate the risk of environmental effects of such medicinal products, including those which may have an impact on public health. The Commission should, based, *inter alia*, on data received from the European Medicines Agency, the European Environment Agency and Member States, produce a report on the scale of the problem, along with an assessment on whether amendments to Union legislation on medicinal products or other relevant Union legislation are required.
- (7) The marketing authorisation holder should establish a pharmacovigilance system to ensure the monitoring and supervision of one or more of its authorised medicinal products, recorded in a pharmacovigilance system master file which should be permanently available for inspection. The competent authorities should undertake to supervise those pharmacovigilance systems. Applications for marketing authorisations should therefore be accompanied by a brief description of the corresponding pharmacovigilance system, which should include a reference to the location where the pharmacovigilance system master file for the medicinal product concerned is kept and available for inspection by the competent authorities.
- (8) Marketing authorisation holders should plan pharmacovigilance measures for each individual medicinal product in the context of a risk management system. The measures should be proportionate to the identified risks, the potential risks, and the need for additional information on the medicinal product. It should also be ensured that any key measures included in a risk management system are made conditions of the marketing authorisation.
- (9) It is necessary from a public health perspective to complement the data available at the time of authorisation with additional data about the safety and, in certain cases, the efficacy of authorised medicinal products. Competent authorities should therefore be empowered to impose on the marketing authorisation holder the obligation to conduct post-authorisation studies on safety and on efficacy. It should be possible to impose that obligation at the time of the granting of the marketing authorisation or later, and it should be a condition of the marketing authorisation. Such studies may be aimed at collecting data to enable the assessment of the safety or efficacy of medicinal products in everyday medical practice.
- (10) It is essential that a strengthened system of pharmacovigilance not lead to the premature granting of marketing authorisations. However, some medicinal products are authorised subject to additional monitoring. This includes all medicinal products with a new active substance and biological medicinal products, including biosimilars, which are priorities for pharmacovigilance. Competent authorities may also require additional monitoring for specific medicinal products that are subject to the obligation to conduct a post-authorisation safety study or to conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product. Medicinal products subject to additional monitoring should be identified as such by a black symbol and an appropriate standardised explanatory sentence in the summary of product characteristics and in the package leaflet. A publicly available list of medicinal products subject to additional monitoring should be kept up to date by the European Medicines Agency established by Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency⁽¹⁾ (hereinafter referred to as the 'Agency').
- (11) The Commission should, in collaboration with the Agency and national competent authorities and following consultations with organisations representing patients, consumers, doctors and pharmacists, social health insurers, and other interested parties, present to the European Parliament and the Council an assessment report regarding the readability of the summaries of product characteristics and the package leaflets and their value to the healthcare professionals and the general public. Following an analysis of that data, the Commission should, if appropriate, make proposals to improve the layout and content of the summaries of product characteristics and of the package leaflets to ensure that they represent a valuable source of information for healthcare professionals and the general public respectively.
- (12) Experience has shown that the responsibilities of marketing authorisation holders with regard to pharmacovigilance of authorised medicinal products should be clarified. The marketing authorisation holder should be responsible for continuously monitoring the safety of its medicinal products, for informing the authorities of any changes that might impact on the marketing authorisation, and for ensuring that the product information is kept up to date. As medicinal products could be used outside the terms of the marketing authorisation, the marketing authorisation holder's responsibilities should include providing all available information, including the results of clinical trials or other studies, as well as reporting any use of the medicinal product which is outside the terms of the marketing authorisation. It is also appropriate to ensure that all relevant information

⁽¹⁾ OJ L 136, 30.4.2004, p. 1.

collected on the safety of the medicinal product is taken into account when the marketing authorisation is being renewed.

- (13) In order to ensure close cooperation between the Member States in the area of pharmacovigilance, the mandate of the coordination group set up by Article 27 of Directive 2001/83/EC should be enlarged to include the examination of questions related to the pharmacovigilance of all medicinal products authorised by the Member States. In order to fulfil its new tasks, the coordination group should be further strengthened through the adoption of clear rules as regards the expertise required, the procedures for reaching agreements or positions, transparency, independence and professional secrecy of its members, and the need for cooperation between Union and national bodies.
- (14) With a view to ensuring the same level of scientific expertise in the area of pharmacovigilance decision-making at both Union and national levels, the coordination group should rely on the recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee when fulfilling its pharmacovigilance tasks.
- (15) In order to avoid duplication of work, the coordination group should agree on a single position for pharmacovigilance assessments concerning medicinal products authorised in more than one Member State. Agreement within the coordination group should suffice for pharmacovigilance measures to be implemented throughout the Union. Where no agreement is reached within the coordination group, the Commission should be authorised to adopt a decision concerning the necessary regulatory action in respect of the marketing authorisation, addressed to the Member States.
- (16) A single assessment should also be conducted in the case of pharmacovigilance issues which concern medicinal products authorised by the Member States and medicinal products authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004. In such cases, the Commission should adopt harmonised measures for all medicinal products concerned on the basis of an assessment at Union level.
- (17) Member States should operate a pharmacovigilance system to collect information that is useful for the monitoring of medicinal products, including information on suspected adverse reactions arising from use of a medicinal product within the terms of the marketing authorisation as well as from use outside the terms of the marketing authorisation, including overdose, misuse, abuse and medication errors, and suspected adverse reactions associated with occupational exposure. Member States should ensure the quality of the pharmacovigilance system through the follow-up of cases of suspected adverse reactions. For those tasks, Member States should establish a permanent pharmacovigilance system, supported by the appropriate expertise, so that the obligations under this Directive can be fully met.
- (18) In order to further increase the coordination of resources between the Member States, Member State should be authorised to delegate certain pharmacovigilance tasks to another Member State.
- (19) In order to simplify the reporting of suspected adverse reactions, the marketing authorisation holders and the Member States should report those reactions only to the Union pharmacovigilance database and data-processing network referred to in Article 57(1)(d) of Regulation (EC) No 726/2004 (the 'Eudravigilance database'). The Eudravigilance database should be equipped to immediately forward reports on suspected adverse reactions received from marketing authorisation holders to the Member States on whose territory the reaction occurred.
- (20) In order to increase the level of transparency of the pharmacovigilance processes, the Member States should create and maintain medicines web-portals. To the same end, the marketing authorisation holders should provide the competent authorities with prior or simultaneous warnings about safety announcements and the competent authorities should also provide each other with advance notice of safety announcements.
- (21) Union rules in relation to pharmacovigilance should continue to rely on the crucial role of healthcare professionals in monitoring the safety of medicinal products, and should take account of the fact that patients are also well placed to report suspected adverse reactions to medicinal products. It is therefore appropriate to facilitate the reporting of suspected adverse reactions to medicinal products by both healthcare professionals and patients, and to make methods for such reporting available to them.
- (22) As a result of the submission of all suspected adverse reaction data directly to the Eudravigilance database, it is appropriate to amend the scope of periodic safety update reports so that they present an analysis of the risk-benefit balance of a medicinal product rather than a detailed listing of individual case reports already submitted to the Eudravigilance database.

- (23) Obligations imposed in respect of periodic safety update reports should be proportionate to the risks posed by medicinal products. Periodic safety update reporting should therefore be linked to the risk management system for newly authorised medicinal products and routine reporting should not be required for generic medicinal products, for medicinal products containing an active substance for which well-established medicinal use has been demonstrated, for homeopathic medicinal products or for traditional-use registered herbal medicinal products. However, in the interests of public health, the competent authorities should require periodic safety update reports for such medicinal products when concerns arise relating to pharmacovigilance data or as a result of the lack of available safety data when the use of the active substance concerned is concentrated in medicinal products for which periodic safety update reporting is not routinely required.
- (24) It is necessary to increase the shared use of resources between competent authorities for the assessment of periodic safety update reports. A single assessment of periodic safety update reports for medicinal products authorised in more than one Member State should be provided for. Moreover, procedures should be established to set single frequency and submission dates of periodic safety update reports for all medicinal products containing the same active substance or the same combination of active substances.
- (25) Following a single assessment of periodic safety update reports, any resulting measures as regards the maintenance, variation, suspension or revocation of the marketing authorisations concerned should be adopted through a Union procedure leading to a harmonised result.
- (26) The Member States should automatically submit certain safety issues related to medicinal products to the Agency thereby triggering a Union-wide assessment of the issue. Therefore it is appropriate to establish rules for an assessment procedure by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, and for the subsequent follow-up as regards the marketing authorisations concerned with a view to the adoption of harmonised measures across the Union.
- (27) In connection with the clarification and strengthening of the provisions relating to pharmacovigilance activities in Directive 2001/83/EC, it is also appropriate to further clarify the procedures for all Union-wide post-authorisation assessments of safety issues concerning medicinal products. To that end, the number of procedures for Union-wide assessment should be limited to two, one of which allows for a swift assessment and should be applied when urgent action is considered necessary. Regardless of whether the urgent procedure or the normal procedure is applied, and whether the medicinal product was authorised through the centralised or non-centralised procedure, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee should always give its recommendation when the reason for taking action is based on pharmacovigilance data. It is appropriate that the coordination group and the Committee for Medicinal Products for Human Use should rely on this recommendation when performing their assessment of the issue.
- (28) It is necessary to introduce harmonised guiding principles for, and regulatory supervision of, post-authorisation safety studies that are requested by competent authorities and that are non-interventional, that are initiated, managed or financed by the marketing authorisation holder, and that involve the collection of data from patients or healthcare professionals and that therefore fall outside of the scope of Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use⁽¹⁾. The supervision of such studies should be the responsibility of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Studies requested after the marketing authorisation of a medicinal product by only one competent authority to be conducted in only one Member State should be supervised by the national competent authority of the Member State in which the study is to be conducted. Provision should also be made for the subsequent follow-up, if appropriate, as regards the marketing authorisations concerned with a view to the adoption of harmonised measures across the Union.
- (29) In order to enforce the provisions relating to pharmacovigilance, the Member States should ensure that effective, proportionate and dissuasive penalties are applied to marketing authorisation holders for non-compliance with pharmacovigilance obligations. If the conditions included in the marketing authorisation are not fulfilled within the given deadline, the national competent authorities should have the power to review the marketing authorisation.

⁽¹⁾ OJ L 121, 1.5.2001, p. 34.

- (30) In order to protect public health, the pharmacovigilance activities of national competent authorities should be adequately funded. It should be ensured that adequate funding is possible for pharmacovigilance activities by empowering the national competent authorities to charge fees to marketing authorisation holders. However, the management of those collected funds should be under the permanent control of the national competent authorities in order to guarantee their independence in the performance of those pharmacovigilance activities.
- (31) It should be possible for Member States to allow the relevant actors, under certain conditions, to deviate from certain provisions of Directive 2001/83/EC related to the requirements for labelling and packaging in order to address severe availability problems related to the potential lack of authorised medicinal products or of medicinal products placed on the market or shortages thereof.
- (32) Since the objective of this Directive, namely to improve the safety of medicinal products placed on the market in the Union in a harmonised way across the Member States, cannot be sufficiently achieved by the Member States and can, by reason of the scale of the measures, be better achieved at Union level, the Union may adopt measures, in accordance with the principle of subsidiarity as set out in Article 5 of the Treaty on European Union (TEU). In accordance with the principle of proportionality, as set out in that Article, this Directive does not go beyond what is necessary in order to achieve this objective.
- (33) This Directive shall apply without prejudice to Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data ⁽¹⁾ and Regulation (EC) No 45/2001 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2000 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data ⁽²⁾. In order to detect, assess, understand and prevent adverse reactions, and to identify and take actions to reduce the risks of, and increase the benefits from, medicinal products for the purpose of safeguarding public health, it should be possible to process personal data within the Eudravigilance system while respecting Union legislation relating to data protection. The purpose of safeguarding public health constitutes a substantial public interest and consequently the processing of personal data can be justified if identifiable health data are processed only when necessary and only when the parties involved assess this necessity at every stage of the pharmacovigilance process.
- (34) The provisions on the monitoring of medicinal products in Directive 2001/83/EC constitute specific provisions within the meaning of Article 15(2) of Regulation (EC) No 765/2008 of the European Parliament and of the Council of 9 July 2008 setting out the requirements for accreditation and market surveillance relating to the marketing of products ⁽³⁾.
- (35) The pharmacovigilance activities provided for in this Directive require that uniform conditions be established as concerns the contents and maintenance of the pharmacovigilance system master file, as well as the minimum requirements for the quality system for the performance of pharmacovigilance activities by the national competent authorities and marketing authorisation holders, the use of internationally agreed terminology, formats and standards for the performance of pharmacovigilance activities, and the minimum requirements for the monitoring of the data contained in the Eudravigilance database to determine whether there are new risks or whether risks have changed. The format and content of the electronic transmission of suspected adverse reactions by Member States and marketing authorisation holders, the format and content of electronic periodic safety update reports and risk management plans as well as the format of protocols, abstracts and final study reports for the post-authorisation safety studies should also be established. In accordance with Article 291 of the Treaty on the Functioning of the European Union (TFEU), rules and general principles concerning mechanisms for the control by Member States of the Commission's exercise of implementing powers are to be laid down in advance by a regulation adopted in accordance with the ordinary legislative procedure. Pending the adoption of that new regulation, Council Decision 1999/468/EC of 28 June 1999 laying down the procedures for the exercise of implementing powers conferred on the Commission ⁽⁴⁾ continues to apply, with the exception of the regulatory procedure with scrutiny, which is not applicable.
- (36) The Commission should be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 290 TFEU in order to supplement the provisions in Articles 21a and 22a of Directive 2001/83/EC. The Commission should be empowered to adopt supplementary measures laying down the situations in which post-authorisation efficacy studies may be required. It is of particular importance that the Commission carry out appropriate consultations during its preparatory work, including at expert level.
- (37) In accordance with point 34 of the Interinstitutional Agreement on better law-making ⁽⁵⁾, Member States are encouraged to draw up, for themselves and in the interests of the Union, their own tables illustrating, as far as possible, the correlation between this Directive and the transposition measures, and to make them public.
- (38) Directive 2001/83/EC should be amended accordingly,

⁽¹⁾ OJ L 281, 23.11.1995, p. 31.

⁽²⁾ OJ L 8, 12.1.2001, p. 1.

⁽³⁾ OJ L 218, 13.8.2008, p. 30.

⁽⁴⁾ OJ L 184, 17.7.1999, p. 23.

⁽⁵⁾ OJ C 321, 31.12.2003, p. 1.

HAVE ADOPTED THIS DIRECTIVE:

Article 1

Amendments to Directive 2001/83/EC

Directive 2001/83/EC is hereby amended as follows:

1. Article 1 is amended as follows:

(a) point 11 is replaced by the following:

‘11. Adverse reaction: A response to a medicinal product which is noxious and unintended.’;

(b) point 14 is deleted;

(c) point 15 is replaced by the following:

‘15. Post-authorisation safety study: Any study relating to an authorised medicinal product conducted with the aim of identifying, characterising or quantifying a safety hazard, confirming the safety profile of the medicinal product, or of measuring the effectiveness of risk management measures.’;

(d) the following points are inserted:

‘28b. Risk management system: a set of pharmacovigilance activities and interventions designed to identify, characterise, prevent or minimise risks relating to a medicinal product, including the assessment of the effectiveness of those activities and interventions.

28c. Risk management plan: a detailed description of the risk management system.

28d. Pharmacovigilance system: a system used by the marketing authorisation holder and by Member States to fulfil the tasks and responsibilities listed in Title IX and designed to monitor the safety of authorised medicinal products and detect any change to their risk-benefit balance.

28e. Pharmacovigilance system master file: A detailed description of the pharmacovigilance system used by the marketing authorisation holder with respect to one or more authorised medicinal products.’.

2. Article 8(3) is amended as follows:

(a) point (ia) is replaced by the following:

‘(ia) A summary of the applicant’s pharmacovigilance system which shall include the following elements:

— proof that the applicant has at his disposal a qualified person responsible for pharmacovigilance,

— the Member States in which the qualified person resides and carries out his/her tasks,

— the contact details of the qualified person,

— a statement signed by the applicant to the effect that the applicant has the necessary means to fulfil the tasks and responsibilities listed in Title IX,

— a reference to the location where the pharmacovigilance system master file for the medicinal product is kept.’,

(b) the following point is inserted after point (ia):

‘(iaa) The risk management plan describing the risk management system which the applicant will introduce for the medicinal product concerned, together with a summary thereof.’;

(c) point (l) is replaced by the following:

‘(l) Copies of the following:

— any authorisation, obtained in another Member State or in a third country, to place the medicinal product on the market, a summary of the safety data including the data contained in the periodic safety update reports, where available, and suspected adverse reactions reports, together with a list of those Member States in which an application for authorisation submitted in accordance with this Directive is under examination;

— the summary of the product characteristics proposed by the applicant in accordance with Article 11 or approved by the competent authorities of the Member State in accordance with Article 21 and the package leaflet proposed in accordance with Article 59 or approved by the competent authorities of the Member State in accordance with Article 61;

— details of any decision to refuse authorisation, whether in the Union or in a third country, and the reasons for such a decision.’,

(d) point (n) is deleted;

(e) the following subparagraphs are added after the second subparagraph:

‘The risk management system referred to in point (iaa) of the first subparagraph shall be proportionate to the identified risks and the potential risks of the medicinal product, and the need for post-authorisation safety data.

The information referred to in the first subparagraph shall be updated where and when appropriate.’.

3. In Article 11 the following subparagraphs are added:

‘For medicinal products included on the list referred to in Article 23 of Regulation (EC) No 726/2004, the summary of product characteristics shall include the statement: “This medicinal product is subject to additional monitoring”. This

statement shall be preceded by the black symbol referred to in Article 23 of Regulation (EC) No 726/2004 and followed by an appropriate standardised explanatory sentence.

For all medicinal products, a standard text shall be included expressly asking healthcare professionals to report any suspected adverse reaction in accordance with the national spontaneous reporting system referred to in Article 107a(1). Different ways of reporting, including electronic reporting, shall be available in compliance with the second subparagraph of Article 107a(1).'

4. Article 16g(1) is replaced by the following:

'1. Article 3(1) and (2), Article 4(4), Article 6(1), Article 12, Article 17(1), Articles 19, 20, 23, 24, 25, 40 to 52, 70 to 85, 101 to 108b, Article 111(1) and (3), Articles 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, the second paragraph of Article 126, and Article 127 of this Directive as well as Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use (*) shall apply, by analogy, to traditional-use registration granted under this Chapter.

(*) OJ L 262, 14.10.2003, p. 22.'

5. Article 17 is amended as follows:

- (a) in the second subparagraph of paragraph 1, the words 'Articles 27' are replaced by the words 'Articles 28';
- (b) in paragraph 2, the words 'Articles 27' are replaced by the words 'Articles 28';

6. In Article 18, the words 'Articles 27' are replaced by the words 'Articles 28'.

7. In Article 21, paragraphs 3 and 4 are replaced by the following:

'3. The national competent authorities shall, without delay, make publicly available the marketing authorisation together with the package leaflet, the summary of the product characteristics and any conditions established in accordance with Articles 21a, 22 and 22a, together with any deadlines for the fulfilment of those conditions for each medicinal product which they have authorised.

4. The national competent authorities shall draw up an assessment report and make comments on the file as

regards the results of the pharmaceutical and pre-clinical tests, the clinical trials, the risk management system and the pharmacovigilance system of the medicinal product concerned. The assessment report shall be updated whenever new information becomes available which is important for the evaluation of the quality, safety or efficacy of the medicinal product concerned.

The national competent authorities shall make the assessment report publicly accessible without delay, together with the reasons for their opinion, after deletion of any information of a commercially confidential nature. The justification shall be provided separately for each indication applied for.

The public assessment report shall include a summary written in a manner that is understandable to the public. The summary shall contain, in particular, a section relating to the conditions of use of the medicinal product.'

8. The following Article is inserted:

'Article 21a

In addition to the provisions laid down in Article 19, a marketing authorisation for a medicinal product may be granted subject to one or more of the following conditions:

- (a) to take certain measures for ensuring the safe use of the medicinal product to be included in the risk management system;
- (b) to conduct post-authorisation safety studies;
- (c) to comply with obligations on the recording or reporting of suspected adverse reactions which are stricter than those referred to in Title IX;
- (d) any other conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product;
- (e) the existence of an adequate pharmacovigilance system;
- (f) to conduct post-authorisation efficacy studies where concerns relating to some aspects of the efficacy of the medicinal product are identified and can be resolved only after the medicinal product has been marketed. Such an obligation to conduct such studies shall be based on the delegated acts adopted pursuant to Article 22b while taking into account the scientific guidance referred to in Article 108a.

The marketing authorisation shall lay down deadlines for the fulfilment of these conditions where necessary.'

9. Article 22 is replaced by the following:

'Article 22

In exceptional circumstances and following consultation with the applicant, the marketing authorisation may be granted subject to certain conditions, in particular relating to the safety of the medicinal product, notification to the national competent authorities of any incident relating to its use, and action to be taken.

The marketing authorisation may be granted only when the applicant can show that he is unable to provide comprehensive data on the efficacy and safety of the medicinal product under normal conditions of use, for objective, verifiable reasons and must be based on one of the grounds set out in Annex I.

Continuation of the marketing authorisation shall be linked to the annual reassessment of these conditions.'

10. The following Articles are inserted:

'Article 22a

1. After the granting of a marketing authorisation, the national competent authority may impose an obligation on the marketing authorisation holder:

(a) to conduct a post-authorisation safety study if there are concerns about the risks of an authorised medicinal product. If the same concerns apply to more than one medicinal product, the national competent authority shall, following consultation with the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, encourage the marketing authorisation holders concerned to conduct a joint post-authorisation safety study;

(b) to conduct a post-authorisation efficacy study when the understanding of the disease or the clinical methodology indicate that previous efficacy evaluations might have to be revised significantly. The obligation to conduct the post-authorisation efficacy study shall be based on the delegated acts adopted pursuant to Article 22b while taking into account the scientific guidance referred to in Article 108a.

The imposition of such an obligation shall be duly justified, notified in writing, and shall include the objectives and timeframe for submission and conduct of the study.

2. The national competent authority shall provide the marketing authorisation holder with an opportunity to present written observations in response to the imposition of the obligation within a time limit which it shall specify,

if the marketing authorisation holder so requests within 30 days of receipt of the written notification of the obligation.

3. On the basis of the written observations submitted by the marketing authorisation holder, the national competent authority shall withdraw or confirm the obligation. Where the national competent authority confirms the obligation, the marketing authorisation shall be varied to include the obligation as a condition of the marketing authorisation and the risk management system shall be updated accordingly.

Article 22b

1. In order to determine the situations in which post-authorisation efficacy studies may be required under Articles 21a and 22a of this Directive, the Commission may adopt, by means of delegated acts in accordance with Article 121a, and subject to the conditions of Articles 121b and 121c, measures supplementing the provisions in Articles 21a and 22a.

2. When adopting such delegated acts, the Commission shall act in accordance with the provisions of this Directive.

Article 22c

1. The marketing authorisation holder shall incorporate any conditions referred to in Articles 21a, 22 or 22a in his risk management system.

2. The Member States shall inform the Agency of the marketing authorisations that they have granted subject to conditions pursuant to Articles 21a, 22 or 22a.'

11. Article 23 is replaced by the following:

'Article 23

1. After a marketing authorisation has been granted, the marketing authorisation holder shall, in respect of the methods of manufacture and control provided for in Article 8(3)(d) and (h), take account of scientific and technical progress and introduce any changes that may be required to enable the medicinal product to be manufactured and checked by means of generally accepted scientific methods.

Those changes shall be subject to the approval of the competent authority of the Member State concerned.

2. The marketing authorisation holder shall forthwith provide the national competent authority with any new information which might entail the amendment of the particulars or documents referred to in Article 8(3), Articles 10, 10a, 10b and 11, or Article 32(5), or Annex I.

In particular, the marketing authorisation holder shall forthwith inform the national competent authority of any prohibition or restriction imposed by the competent authorities of any country in which the medicinal product is marketed and of any other new information which might influence the evaluation of the benefits and risks of the medicinal product concerned. The information shall include both positive and negative results of clinical trials or other studies in all indications and populations, whether or not included in the marketing authorisation, as well as data on the use of the medicinal product where such use is outside the terms of the marketing authorisation.

3. The marketing authorisation holder shall ensure that the product information is kept up to date with the current scientific knowledge, including the conclusions of the assessment and recommendations made public by means of the European medicines web-portal established in accordance with Article 26 of Regulation (EC) No 726/2004.

4. In order to be able to continuously assess the risk-benefit balance, the national competent authority may at any time ask the marketing authorisation holder to forward data demonstrating that the risk-benefit balance remains favourable. The marketing authorisation holder shall answer fully and promptly any such request.

The national competent authority may at any time ask the marketing authorisation holder to submit a copy of the pharmacovigilance system master file. The marketing authorisation holder shall submit the copy at the latest 7 days after receipt of the request.

12. Article 24 is amended as follows:

- (a) in paragraph 2, the second subparagraph is replaced by the following:

‘To this end, the marketing authorisation holder shall provide the national competent authority with a consolidated version of the file in respect of quality, safety and efficacy, including the evaluation of data contained in suspected adverse reactions reports and periodic safety update reports submitted in accordance with Title IX, and information on all variations introduced since the marketing authorisation was granted, at least 9 months before the marketing authorisation ceases to be valid in accordance with paragraph 1.’;

- (b) paragraph 3 is replaced by the following:

‘3. Once renewed, the marketing authorisation shall be valid for an unlimited period, unless the national

competent authority decides, on justified grounds relating to pharmacovigilance, including exposure of an insufficient number of patients to the medicinal product concerned, to proceed with one additional five-year renewal in accordance with paragraph 2.’.

13. The title ‘Chapter 4 Mutual recognition and decentralised procedure’ is deleted.

14. Article 27 is amended as follows:

- (a) paragraphs 1 and 2 are replaced by the following:

‘1. A coordination group shall be set up for the following purposes:

- (a) the examination of any question relating to a marketing authorisation of a medicinal product in two or more Member States in accordance with the procedures laid down in Chapter 4;
- (b) the examination of questions related to the pharmacovigilance of medicinal products authorised by the Member States, in accordance with Articles 107c, 107e, 107k and 107q;
- (c) the examination of questions relating to variations of marketing authorisations granted by the Member States, in accordance with Article 35(1).

The Agency shall provide the secretariat of this coordination group.

For the fulfilment of its pharmacovigilance tasks, including approving risk management systems and monitoring their effectiveness, the coordination group shall rely on the scientific assessment and the recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee provided for in Article 56(1)(aa) of Regulation (EC) No 726/2004.

2. The coordination group shall be composed of one representative per Member State appointed for a renewable period of 3 years. Member States may appoint an alternate for a renewable period of 3 years. Members of the coordination group may arrange to be accompanied by experts.

Members of the coordination group and experts shall, for the fulfilment of their tasks, rely on the scientific and regulatory resources available to national competent authorities. Each national competent authority shall monitor the level of expertise of the evaluations carried out and facilitate the activities of nominated coordination group members and experts.

Article 63 of Regulation (EC) No 726/2004 shall apply to the coordination group as regards transparency and the independence of its members.’;

(b) the following paragraphs are added:

‘4. The Executive Director of the Agency or his representative and representatives of the Commission shall be entitled to attend all meetings of the coordination group.

5. The members of the coordination group shall ensure that there is appropriate coordination between the tasks of that group and the work of national competent authorities, including the consultative bodies concerned with the marketing authorisation.

6. Save where otherwise provided for in this Directive, the Member States represented within the coordination group shall use their best endeavours to reach a position by consensus on the action to be taken. If such a consensus cannot be reached, the position of the majority of the Member States represented within the coordination group shall prevail.

7. Members of the coordination group shall be required, even after their duties have ceased, not to disclose information of the kind covered by the obligation of professional secrecy.’.

15. After Article 27 the following heading is inserted:

‘CHAPTER 4

Mutual recognition and decentralised procedure’.

16. Article 31(1) is amended as follows:

(a) the first subparagraph is replaced by the following:

‘The Member States, the Commission, the applicant or the marketing authorisation holder shall, in specific cases where the interests of the Union are involved, refer the matter to the Committee for application of the procedure laid down in Articles 32, 33 and 34 before any decision is reached on an application for a marketing authorisation or on the suspension or revocation of a marketing authorisation, or on any other variation of the marketing authorisation which appears necessary.’;

(b) the following subparagraphs are inserted after the first subparagraph:

‘Where the referral results from the evaluation of data relating to pharmacovigilance of an authorised medicinal product, the matter shall be referred to the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee and Article 107j(2) may be applied. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee shall issue a recommendation according to the procedure laid down in Article 32. The final recommendation shall be forwarded to the Committee for Medicinal Products for Human Use or to the coordination group, as appropriate, and the procedure laid down in Article 107k shall apply.

However, where urgent action is considered necessary, the procedure laid down in Articles 107i to 107k shall apply.’.

17. Article 36 is deleted.

18. Article 59 is amended as follows:

(a) paragraph 1 is amended as follows:

(i) point (e) is replaced by:

‘(e) a description of the adverse reactions which may occur under normal use of the medicinal product and, if necessary, the action to be taken in such a case.’;

(ii) the following subparagraphs are added:

‘For medicinal products included in the list referred to in Article 23 of Regulation (EC) No 726/2004, the following additional statement shall be included “This medicinal product is subject to additional monitoring”. This statement shall be preceded by the black symbol referred to in Article 23 of Regulation (EC) No 726/2004 and followed by an appropriate standardised explanatory sentence.

For all medicinal products, a standardised text shall be included, expressly asking patients to communicate any suspected adverse reaction to his/her doctor, pharmacist, healthcare professional or directly to the national spontaneous reporting system referred to in Article 107a(1), and specifying the different ways of reporting available (electronic reporting, postal address and/or others) in compliance with the second subparagraph of Article 107a(1).’;

(b) the following paragraph is added:

‘4. By 1 January 2013, the Commission shall present to the European Parliament and the Council an assessment report on current shortcomings in the summary of product characteristics and the package leaflet and how they could be improved in order to better meet the needs of patients and healthcare professionals. The Commission shall, if appropriate, and on the basis of the report, and consultation with appropriate stakeholders, present proposals in order to improve the readability, layout and content of these documents.’

19. Article 63(3) is replaced by the following:

‘3. When the medicinal product is not intended to be delivered directly to the patient, or where there are severe problems in respect of the availability of the medicinal product, the competent authorities may, subject to measures they consider necessary to safeguard human health, grant an exemption to the obligation that certain particulars should appear on the labelling and in the package leaflet. They may also grant a full or partial exemption to the obligation that the labelling and the package leaflet must be in the official language or languages of the Member State in which the medicinal product is placed on the market.’

20. Title IX is replaced by the following:

‘TITLE IX

PHARMACOVIGILANCE

CHAPTER 1

General provisions

Article 101

1. Member States shall operate a pharmacovigilance system for the fulfilment of their pharmacovigilance tasks and their participation in Union pharmacovigilance activities.

The pharmacovigilance system shall be used to collect information on the risks of medicinal products as regards patients’ or public health. That information shall in particular refer to adverse reactions in human beings, arising from use of the medicinal product within the terms of the marketing authorisation as well as from use outside the terms of the marketing authorisation, and to adverse reactions associated with occupational exposure.

2. Member States shall, by means of the pharmacovigilance system referred to in paragraph 1, evaluate all information scientifically, consider options for risk minimisation and prevention and take regulatory action

concerning the marketing authorisation as necessary. They shall perform a regular audit of their pharmacovigilance system and report the results to the Commission on 21 September 2013 at the latest and then every 2 years thereafter.

3. Each Member State shall designate a competent authority for the performance of pharmacovigilance tasks.

4. The Commission may request Member States to participate, under the coordination of the Agency, in international harmonisation and standardisation of technical measures in relation to pharmacovigilance.

Article 102

The Member States shall:

(a) take all appropriate measures to encourage patients, doctors, pharmacists and other healthcare professionals to report suspected adverse reactions to the national competent authority; for these tasks, organisations representing consumers, patients and healthcare professionals may be involved as appropriate;

(b) facilitate patient reporting through the provision of alternative reporting formats in addition to web-based formats;

(c) take all appropriate measures to obtain accurate and verifiable data for the scientific evaluation of suspected adverse reaction reports;

(d) ensure that the public is given important information on pharmacovigilance concerns relating to the use of a medicinal product in a timely manner through publication on the web-portal and through other means of publicly available information as necessary;

(e) ensure, through the methods for collecting information and where necessary through the follow-up of suspected adverse reaction reports, that all appropriate measures are taken to identify clearly any biological medicinal product prescribed, dispensed, or sold in their territory which is the subject of a suspected adverse reaction report, with due regard to the name of the medicinal product, in accordance with Article 1(20), and the batch number;

(f) take the necessary measures to ensure that a marketing authorisation holder who fails to discharge the obligations laid down in this Title is subject to effective, proportionate and dissuasive penalties.

For the purposes of point (a) and (e) of the first paragraph the Member States may impose specific obligations on doctors, pharmacists and other health-care professionals.

Article 103

A Member State may delegate any of the tasks entrusted to it under this Title to another Member State subject to a written agreement of the latter. Each Member State may represent no more than one other Member State.

The delegating Member State shall inform the Commission, the Agency and all other Member States of the delegation in writing. The delegating Member State and the Agency shall make that information public.

Article 104

1. The marketing authorisation holder shall operate a pharmacovigilance system for the fulfilment of his pharmacovigilance tasks equivalent to the relevant Member State's pharmacovigilance system provided for under Article 101(1).

2. The marketing authorisation holder shall by means of the pharmacovigilance system referred to in paragraph 1 evaluate all information scientifically, consider options for risk minimisation and prevention and take appropriate measures as necessary.

The marketing authorisation holder shall perform a regular audit of his pharmacovigilance system. He shall place a note concerning the main findings of the audit on the pharmacovigilance system master file and, based on the audit findings, ensure that an appropriate corrective action plan is prepared and implemented. Once the corrective actions have been fully implemented, the note may be removed.

3. As part of the pharmacovigilance system, the marketing authorisation holder shall:

- (a) have permanently and continuously at his disposal an appropriately qualified person responsible for pharmacovigilance;
- (b) maintain and make available on request a pharmacovigilance system master file;
- (c) operate a risk management system for each medicinal product;
- (d) monitor the outcome of risk minimisation measures which are contained in the risk management plan or which are laid down as conditions of the marketing authorisation pursuant to Articles 21a, 22 or 22a;
- (e) update the risk management system and monitor pharmacovigilance data to determine whether there are new risks or whether risks have changed or whether there are changes to the benefit-risk balance of medicinal products.

The qualified person referred to in point (a) of the first subparagraph shall reside and operate in the Union and shall be responsible for the establishment and maintenance of the pharmacovigilance system. The marketing authorisation holder shall submit the name and contact details of the qualified person to the competent authority and the Agency.

4. Notwithstanding the provisions of paragraph 3, national competent authorities may request the nomination of a contact person for pharmacovigilance issues at national level reporting to the qualified person responsible for pharmacovigilance activities.

Article 104a

1. Without prejudice to paragraphs 2, 3 and 4 of this Article, holders of marketing authorisations granted before 21 July 2012 shall, by way of derogation from Article 104(3)(c), not be required to operate a risk management system for each medicinal product.

2. The national competent authority may impose an obligation on a marketing authorisation holder to operate a risk management system, as referred to in Article 104(3)(c), if there are concerns about the risks affecting the risk-benefit balance of an authorised medicinal product. In that context, the national competent authority shall also oblige the marketing authorisation holder to submit a detailed description of the risk-management system which he intends to introduce for the medicinal product concerned.

The imposition of such obligations shall be duly justified, notified in writing and shall include the timeframe for submission of the detailed description of the risk-management system.

3. The national competent authority shall provide the marketing authorisation holder with an opportunity to present written observations in response to the imposition of the obligation within a time limit which it shall specify, if the marketing authorisation holder so requests within 30 days of receipt of the written notification of the obligation.

4. On the basis of the written observations submitted by the marketing authorisation holder, the national competent authority shall withdraw or confirm the obligation. Where the national competent authority confirms the obligation, the marketing authorisation shall be varied accordingly to include the measures to be taken as part of the risk management system as conditions of the marketing authorisation referred to in point (a) of Article 21a.

Article 105

The management of funds intended for activities connected with pharmacovigilance, the operation of communication networks and market surveillance shall be under the permanent control of the national competent authorities in order to guarantee their independence in the performance of those pharmacovigilance activities.

The first paragraph shall not preclude the national competent authorities from charging fees to marketing authorisation holders for performing those activities by the national competent authorities on the condition that their independence in the performance of those pharmacovigilance activities is strictly guaranteed.

*CHAPTER 2****Transparency and communications****Article 106*

Each Member State shall set up and maintain a national medicines web-portal which shall be linked to the European medicines web-portal established in accordance with Article 26 of Regulation (EC) No 726/2004. By means of the national medicines web-portals, the Member States shall make publicly available at least the following:

- (a) public assessment reports, together with a summary thereof;
- (b) summaries of product characteristics and package leaflets;
- (c) summaries of risk management plans for medicinal products authorised in accordance with this Directive;
- (d) the list of medicinal products referred to in Article 23 of Regulation (EC) No 726/2004;
- (e) information on the different ways of reporting suspected adverse reactions to medicinal products to national competent authorities by healthcare professionals and patients, including the web-based structured forms referred to in Article 25 of Regulation (EC) No 726/2004.

Article 106a

1. As soon as the marketing authorisation holder intends to make a public announcement relating to information on pharmacovigilance concerns in relation to the use of a medicinal product, and in any event at the same time or before the public announcement is made, he shall be required to inform the national competent authorities, the Agency and the Commission.

The marketing authorisation holder shall ensure that information to the public is presented objectively and is not misleading.

2. Unless urgent public announcements are required for the protection of public health, the Member States, the Agency and the Commission shall inform each other not less than 24 hours prior to a public announcement relating to information on pharmacovigilance concerns.

3. For active substances contained in medicinal products authorised in more than one Member State, the Agency shall be responsible for the coordination between national competent authorities of safety announcements and shall provide timetables for the information being made public.

Under the coordination of the Agency, the Member States shall make all reasonable efforts to agree on a common message in relation to the safety of the medicinal product concerned and the timetables for their distribution. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee shall, at the request of the Agency, provide advice on those safety announcements.

4. When the Agency or national competent authorities make public information referred to in paragraphs 2 and 3, any information of a personal or commercially confidential nature shall be deleted unless its public disclosure is necessary for the protection of public health.

*CHAPTER 3****Recording, reporting and assessment of pharmacovigilance data****Section 1****Recording and reporting of suspected adverse reactions****Article 107*

1. Marketing authorisation holders shall record all suspected adverse reactions in the Union or in third countries which are brought to their attention, whether reported spontaneously by patients or healthcare professionals, or occurring in the context of a post-authorisation study.

Marketing authorisation holders shall ensure that those reports are accessible at a single point within the Union.

By way of derogation from the first subparagraph, suspected adverse reactions occurring in the context of a clinical trial shall be recorded and reported in accordance with Directive 2001/20/EC.

2. Marketing authorisation holders shall not refuse to consider reports of suspected adverse reactions received electronically or by any other appropriate means from patients and healthcare professionals.

3. Marketing authorisation holders shall submit electronically to the database and data-processing network referred to in Article 24 of Regulation (EC) No 726/2004 (hereinafter referred to as the "Eudravigilance database") information on all serious suspected adverse reactions that occur in the Union and in third countries within 15 days following the day on which the marketing authorisation holder concerned gained knowledge of the event.

Marketing authorisation holders shall submit electronically to the Eudravigilance database information on all non-serious suspected adverse reactions that occur in the Union, within 90 days following the day on which the marketing authorisation holder concerned gained knowledge of the event.

For medicinal products containing the active substances referred to in the list of publications monitored by the Agency pursuant to Article 27 of Regulation (EC) No 726/2004, marketing authorisation holders shall not be required to report to the Eudravigilance database the suspected adverse reactions recorded in the listed medical literature, but they shall monitor all other medical literature and report any suspected adverse reactions.

4. Marketing authorisation holders shall establish procedures in order to obtain accurate and verifiable data for the scientific evaluation of suspected adverse reaction reports. They shall also collect follow-up information on these reports and submit the updates to the Eudravigilance database.

5. Marketing authorisation holders shall collaborate with the Agency and the Member States in the detection of duplicates of suspected adverse reaction reports.

Article 107a

1. Each Member State shall record all suspected adverse reactions that occur in its territory which are brought to its attention from healthcare professionals and patients. Member States shall involve patients and healthcare professionals, as appropriate, in the follow-up of any reports they receive in order to comply with Article 102(c) and (e).

Member States shall ensure that reports of such reactions may be submitted by means of the national medicines web-portals or by other means.

2. For reports submitted by a marketing authorisation holder, Member States on whose territory the suspected adverse reaction occurred may involve the marketing authorisation holder in the follow-up of the reports.

3. Member States shall collaborate with the Agency and the marketing authorisation holders in the detection of duplicates of suspected adverse reaction reports.

4. Member States shall, within 15 days following the receipt of the reports of serious suspected adverse reactions referred to in paragraph 1, submit the reports electronically to the Eudravigilance database.

They shall, within 90 days from the receipt of reports referred to in paragraph 1, submit reports of non-serious suspected adverse reactions electronically to the Eudravigilance database.

Marketing authorisation holders shall access those reports through the Eudravigilance database.

5. Member States shall ensure that reports of suspected adverse reactions arising from an error associated with the use of a medicinal product that are brought to their attention are made available to the Eudravigilance database and to any authorities, bodies, organisations and/or institutions, responsible for patient safety within that Member State. They shall also ensure that the authorities responsible for medicinal products within that Member State are informed of any suspected adverse reactions brought to the attention of any other authority within that Member State. These reports shall be appropriately identified in the forms referred to in Article 25 of Regulation (EC) No 726/2004.

6. Unless there are justifiable grounds resulting from pharmacovigilance activities, individual Member States shall not impose any additional obligations on marketing authorisation holders for the reporting of suspected adverse reactions.

Section 2

Periodic safety update reports

Article 107b

1. Marketing authorisation holders shall submit to the Agency periodic safety update reports containing:

- (a) summaries of data relevant to the benefits and risks of the medicinal product, including results of all studies with a consideration of their potential impact on the marketing authorisation;
- (b) a scientific evaluation of the risk-benefit balance of the medicinal product;
- (c) all data relating to the volume of sales of the medicinal product and any data in possession of the marketing authorisation holder relating to the volume of prescriptions, including an estimate of the population exposed to the medicinal product.

The evaluation referred to in point (b) shall be based on all available data, including data from clinical trials in unauthorised indications and populations.

The periodic safety update reports shall be submitted electronically.

2. The Agency shall make available the reports referred to in paragraph 1 to the national competent authorities, the members of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, the Committee for Medicinal Products for Human Use and the coordination group by means of the repository referred to in Article 25a of Regulation (EC) No 726/2004.

3. By way of derogation from paragraph 1 of this Article, the holders of marketing authorisations for medicinal products referred to in Article 10(1), or Article 10a, and the holders of registrations for medicinal products referred to in Articles 14 or 16a, shall submit periodic safety update reports for such medicinal products in the following cases:

- (a) where such obligation has been laid down as a condition in the marketing authorisation in accordance with Article 21a or Article 22; or
- (b) when requested by a competent authority on the basis of concerns relating to pharmacovigilance data or due to the lack of periodic safety update reports relating to an active substance after the marketing authorisation has been granted. The assessment reports of the requested periodic safety update reports shall be communicated to the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, which shall consider whether there is a need for a single assessment report for all marketing authorisations for medicinal products containing the same active substance and inform the coordination group or the Committee for Medicinal Products for Human Use accordingly, in order to apply the procedures laid down in Article 107c(4) and Article 107e.

Article 107c

1. The frequency with which the periodic safety update reports are to be submitted shall be specified in the marketing authorisation.

The dates of submission according to the specified frequency shall be calculated from the date of the authorisation.

2. Holders of marketing authorisations which were granted before 21 July 2012, and for which the

frequency and dates of submission of the periodic safety update reports are not laid down as a condition to the marketing authorisation, shall submit the periodic safety update reports in accordance with the second subparagraph of this paragraph until another frequency or other dates of submission of the reports are laid down in the marketing authorisation or determined in accordance with paragraphs 4, 5 or 6.

Periodic safety update reports shall be submitted to the competent authorities immediately upon request or in accordance with the following:

- (a) where a medicinal product has not yet been placed on the market, at least every 6 months following authorisation and until the placing on the market;
- (b) where a medicinal product has been placed on the market, at least every 6 months during the first 2 years following the initial placing on the market, once a year for the following 2 years and at three-yearly intervals thereafter.

3. Paragraph 2 shall also apply to medicinal products which are authorised only in one Member State and for which paragraph 4 does not apply.

4. Where medicinal products that are subject to different marketing authorisations contain the same active substance or the same combination of active substances, the frequency and dates of submission of the periodic safety update reports resulting from the application of paragraphs 1 and 2 may be amended and harmonised to enable a single assessment to be made in the context of a periodic safety update report work-sharing procedure and to set a Union reference date from which the submission dates are calculated.

This harmonised frequency for the submission of the reports and the Union reference date may be determined, after consultation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, by one of the following:

- (a) the Committee for Medicinal Products for Human Use, where at least one of the marketing authorisations for the medicinal products containing the active substance concerned has been granted in accordance with the centralised procedure provided for in Chapter 1 of Title II of Regulation (EC) No 726/2004;
- (b) the coordination group, in other cases than those referred to in point (a).

The harmonised frequency for the submission of the reports determined pursuant to the first and second subparagraphs shall be made public by the Agency. Marketing authorisation holders shall submit an application for a variation of the marketing authorisation accordingly.

5. For the purposes of paragraph 4, the Union reference date for medicinal products containing the same active substance or the same combination of active substances shall be one of the following:

- (a) the date of the first marketing authorisation in the Union of a medicinal product containing that active substance or that combination active substances;
- (b) if the date referred to in point (a) cannot be ascertained, the earliest of the known dates of the marketing authorisations for a medicinal product containing that active substance or that combination of active substances.

6. Marketing authorisation holders shall be allowed to submit requests to the Committee for Medicinal Products for Human Use or the coordination group, as appropriate, to determine Union reference dates or to change the frequency of submission periodic safety update reports on one of the following grounds:

- (a) for reasons relating to public health;
- (b) in order to avoid a duplication of the assessment;
- (c) in order to achieve international harmonisation.

Such requests shall be submitted in writing and shall be duly justified. The Committee for Medicinal Products for Human Use or the coordination group shall, following the consultation with the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, shall either approve or deny such requests. Any change in the dates or the frequency of submission of periodic safety update reports shall be made public by the Agency. The marketing authorisation holders shall accordingly submit an application for a variation of the marketing authorisation.

7. The Agency shall make public a list of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports by means of the European medicines web-portal.

Any change to the dates of submission and frequency of periodic safety update reports specified in the marketing

authorisation as a result of the application of paragraphs 4, 5 and 6 shall take effect 6 months after the date of such publication.

Article 107d

The national competent authorities shall assess periodic safety update reports to determine whether there are new risks or whether risks have changed or whether there are changes to the risk-benefit balance of medicinal products.

Article 107e

1. A single assessment of periodic safety update reports shall be performed for medicinal products authorised in more than one Member State and, in the cases of paragraphs 4 to 6 of Article 107c, for all medicinal products containing the same active substance or the same combination of active substances and for which a Union reference date and frequency of periodic safety update reports has been established.

The single assessment shall be conducted by either of the following:

- (a) a Member State appointed by the coordination group where none of the marketing authorisations concerned has been granted in accordance with the centralised procedure provided for in Chapter 1 of Title II of Regulation (EC) No 726/2004; or
- (b) a rapporteur appointed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, where at least one of the marketing authorisations concerned has been granted in accordance with the centralised procedure provided for in Chapter 1 of Title II of Regulation (EC) No 726/2004.

When selecting the Member State in accordance with point (a) of the second subparagraph, the coordination group shall take into account whether any Member State is acting as a reference Member State, in accordance with Article 28(1).

2. The Member State or rapporteur, as appropriate, shall prepare an assessment report within 60 days of receipt of the periodic safety update report and send it to the Agency and to the Member States concerned. The Agency shall send the report to the marketing authorisation holder.

Within 30 days of receipt of the assessment report, the Member States and the marketing authorisation holder may submit comments to the Agency and to the rapporteur or Member State.

3. Following the receipt of the comments referred to in paragraph 2, the rapporteur or Member State shall within 15 days update the assessment report taking into account any comments submitted, and forward it to the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee shall adopt the assessment report with or without further changes at its next meeting and issue a recommendation. The recommendation shall mention the divergent positions with the grounds on which they are based. The Agency shall include the adopted assessment report and the recommendation in the repository set up under Article 25a of Regulation (EC) No 726/2004 and forward both to the marketing authorisation holder.

Article 107f

Following the assessment of periodic safety update reports, the national competent authorities shall consider whether any action concerning the marketing authorisation for the medicinal product concerned is necessary.

They shall maintain, vary, suspend or revoke the marketing authorisation as appropriate.

Article 107g

1. In the case of a single assessment of periodic safety update reports that recommends any action concerning more than one marketing authorisation in accordance with Article 107e(1) which does not include any marketing authorisation granted in accordance with the centralised procedure provided for in Chapter 1 of Title II of Regulation (EC) No 726/2004, the coordination group shall, within 30 days of receipt of the report of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, consider the report and reach a position on the maintenance, variation, suspension or revocation of the marketing authorisations concerned, including a timetable for the implementation of the agreed position.

2. If, within the coordination group, the Member States represented reach agreement on the action to be taken by consensus, the chairman shall record the agreement and send it to the marketing authorisation holder and the Member States. The Member States shall adopt necessary measures to maintain, vary, suspend or revoke the marketing authorisations concerned in accordance with the timetable for implementation determined in the agreement.

In the event of a variation, the marketing authorisation holder shall submit to the national competent authorities an appropriate application for a modification, including an updated summary of product characteristics and package leaflet within the determined timetable for implementation.

If an agreement by consensus cannot be reached, the position of the majority of the Member States represented

within the coordination group shall be forwarded to the Commission which shall apply the procedure laid down in Articles 33 and 34.

Where the agreement reached by the Member States represented within the coordination group or the position of the majority of Member States differs from the recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, the coordination group shall attach to the agreement or the majority position a detailed explanation of the scientific grounds for the differences together with the recommendation.

3. In the case of a single assessment of periodic safety update reports that recommends any action concerning more than one marketing authorisation in accordance with Article 107e(1) which includes at least one marketing authorisation granted in accordance with the centralised procedure provided for in Chapter 1 of Title II of Regulation (EC) No 726/2004, the Committee for Medicinal Products for Human Use shall, within 30 days of receipt of the report of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, consider the report and adopt an opinion on the maintenance, variation, suspension or revocation of the marketing authorisations concerned, including a timetable for the implementation of the opinion.

Where this opinion of the Committee for Medicinal Products for Human Use differs from the recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, the Committee for Medicinal Products for Human Use shall attach to its opinion a detailed explanation of the scientific grounds for the differences together with the recommendation.

4. On the basis of the opinion of the Committee for Medicinal Products for Human Use referred to in paragraph 3, the Commission shall:

- (a) adopt a decision addressed to the Member States concerning the measures to be taken in respect of marketing authorisations granted by the Member States and concerned by the procedure provided for in this section; and
- (b) where the opinion states that regulatory action concerning the marketing authorisation is necessary, adopt a decision to vary, suspend or revoke the marketing authorisations granted in accordance with the centralised procedure provided for in Regulation (EC) No 726/2004 and concerned by the procedure provided for in this section.

Articles 33 and 34 of this Directive shall apply to the adoption of the decision referred to in point (a) of the first subparagraph of this paragraph and to its implementation by the Member States.

Article 10 of Regulation (EC) No 726/2004 shall apply to the decision referred to in point (b) of the first subparagraph of this paragraph. Where the Commission adopts such decision, it may also adopt a decision addressed to the Member States pursuant to Article 127a of this Directive.

Section 3

Signal detection

Article 107h

1. Regarding medicinal products authorised in accordance with this Directive, national competent authorities in collaboration with the Agency, shall take the following measures:

- (a) monitor the outcome of risk minimisation measures contained in risk management plans and of the conditions referred to in Articles 21a, 22 or 22a;
- (b) assess updates to the risk management system;
- (c) monitor the data in the Eudravigilance database to determine whether there are new risks or whether risks have changed and whether those risks impact on the risk-benefit balance.

2. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee shall perform the initial analysis and prioritisation of signals of new risks or risks that have changed or changes to the risk-benefit balance. Where it considers that follow-up action may be necessary, the assessment of those signals and agreement on any subsequent action concerning the marketing authorisation shall be conducted in a timescale commensurate with the extent and seriousness of the issue.

3. The Agency and national competent authorities and the marketing authorisation holder shall inform each other in the event of new risks or risks that have changed or changes to the risk-benefit balance being detected.

Member States shall ensure that marketing authorisation holders inform the Agency and national competent authorities in the event of new risks or risks that have changed or when changes to the risk-benefit balance have been detected.

Section 4

Urgent Union procedure

Article 107i

1. A Member State or the Commission, as appropriate, shall initiate the procedure provided for in this section, by

informing the other Member States, the Agency and the Commission when urgent action is considered necessary, as a result of the evaluation of data resulting from pharmacovigilance activities, in any of the following cases:

- (a) it considers suspending or revoking a marketing authorisation;
- (b) it considers prohibiting the supply of a medicinal product;
- (c) it considers refusing the renewal of a marketing authorisation;
- (d) it is informed by the marketing authorisation holder that, on the basis of safety concerns, he has interrupted the placing on the market of a medicinal product or has taken action to have a marketing authorisation withdrawn, or that he intends to do so;
- (e) it considers that a new contraindication, a reduction in the recommended dose, or a restriction to the indications is necessary.

The Agency shall verify whether the safety concern relates to medicinal products other than the one covered by the information, or whether it is common to all products belonging to the same range or therapeutic class.

Where the medicinal product involved is authorised in more than one Member State, the Agency shall without undue delay inform the initiator of the procedure of the outcome of this verification, and the procedures laid down in Articles 107j and 107k shall apply. Otherwise, the safety concern shall be addressed by the Member State concerned. The Agency or the Member State, as applicable, shall make information that the procedure has been initiated available to marketing authorisation holders.

2. Without prejudice to the provisions of paragraph 1 of this Article, and Articles 107j and 107k, a Member State may, where urgent action is necessary to protect public health, suspend the marketing authorisation and prohibit the use of the medicinal product concerned on its territory until a definitive decision is adopted. It shall inform the Commission, the Agency and the other Member States no later than the following working day of the reasons for its action.

3. At any stage of the procedure laid down in Articles 107j to 107k, the Commission may request Member States in which the medicinal product is authorised to take temporary measures immediately.

Where the scope of the procedure, as determined in accordance with paragraph 1, includes medicinal products authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004, the Commission may, at any stage of the procedure initiated under this section, take temporary measures immediately in relation to those marketing authorisations.

4. The information referred to in this Article may relate to individual medicinal products or to a range of medicinal products or a therapeutic class.

If the Agency identifies that the safety concern relates to more medicinal products than those which are covered by the information or that it is common to all medicinal products belonging to the same range or therapeutic class, it shall extend the scope of the procedure accordingly.

Where the scope of the procedure initiated under this Article concerns a range of medicinal products or therapeutic class, medicinal products authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004 which belong to that range or class shall also be included in the procedure.

5. At the time of the information referred to in paragraph 1, the Member State shall make available to the Agency all relevant scientific information that it has at its disposal and any assessment by the Member State.

Article 107j

1. Following receipt of the information referred to in Article 107i(1), the Agency shall publicly announce the initiation of the procedure by means of the European medicines web-portal. In parallel, Member States may publicly announce the initiation on their national medicines web-portals.

The announcement shall specify the matter submitted to the Agency in accordance with Article 107i, and the medicinal products and, where applicable, the active substances concerned. It shall contain information on the right of the marketing authorisation holders, healthcare professionals and the public to submit to the Agency information relevant to the procedure and it shall state how such information may be submitted.

2. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee shall assess the matter which has been submitted to the Agency in accordance with Article 107i. The rapporteur shall closely collaborate with the rapporteur appointed by the Committee for Medicinal Products for Human Use and the Reference Member State for the medicinal products concerned.

For the purposes of that assessment, the marketing authorisation holder may submit comments in writing.

Where the urgency of the matter permits, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee may hold public hearings, where it considers that this is appropriate on justified grounds particularly with regard to the extent and seriousness of the safety concern. The hearings shall be held in accordance with the modalities specified by the Agency and shall be announced by means of the European medicines web-portal. The announcement shall specify the modalities of participation.

In the public hearing, due regard shall be given to the therapeutic effect of the medicinal product.

The Agency shall, in consultation with the parties concerned, draw up Rules of Procedure on the organisation and conduct of public hearings, in accordance with Article 78 of Regulation (EC) No 726/2004.

Where a marketing authorisation holder or another person intending to submit information has confidential data relevant to the subject matter of the procedure, he may request permission to present that data to the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee in a non-public hearing.

3. Within 60 days of the information being submitted, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee shall make a recommendation, stating the reasons on which it is based, having due regard to the therapeutic effect of the medicinal product. The recommendation shall mention the divergent positions and the grounds on which they are based. In the case of urgency, and on the basis of a proposal by its chairman, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee may agree to a shorter deadline. The recommendation shall include any or a combination of the following conclusions:

- (a) no further evaluation or action is required at Union level;
- (b) the marketing authorisation holder should conduct further evaluation of data together with the follow-up of the results of that evaluation;
- (c) the marketing authorisation holder should sponsor a post-authorisation safety study together with the follow up evaluation of the results of that study;
- (d) the Member States or marketing authorisation holder should implement risk minimisation measures;

(e) the marketing authorisation should be suspended, revoked or not renewed;

(f) the marketing authorisation should be varied.

For the purposes of point (d) of the first subparagraph, the recommendation shall specify the risk minimisation measures recommended and any conditions or restrictions to which the marketing authorisation should be made subject.

Where, in the cases referred to in point (f) of the first subparagraph, it is recommended to change or add information in the summary of product characteristics or the labelling or package leaflet, the recommendation shall suggest the wording of such changed or added information and where in the summary of the product characteristics, labelling or package leaflet such wording should be placed.

Article 107k

1. Where the scope of the procedure, as determined in accordance with Article 107i(4), does not include any marketing authorisation granted in accordance with the centralised procedure provided for in Chapter 1 of Title II of Regulation (EC) No 726/2004, the coordination group shall, within 30 days of receipt of the recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, consider the recommendation and reach a position on the maintenance, variation, suspension, revocation or refusal of the renewal of the marketing authorisation concerned, including a timetable for the implementation of the agreed position. Where an urgent adoption of the position is necessary, and on the basis of a proposal by its chairman, the coordination group may agree to a shorter deadline.

2. If, within the coordination group, the Member States represented reach agreement on the action to be taken by consensus, the chairman shall record the agreement and send it to the marketing authorisation holder and the Member States. The Member States shall adopt necessary measures to maintain, vary, suspend, revoke or refuse renewal of the marketing authorisation concerned in accordance with the implementation timetable determined in the agreement.

In the event that a variation is agreed upon, the marketing authorisation holder shall submit to the national competent authorities an appropriate application for a variation, including an updated summary of product characteristics and package leaflet within the determined timetable for implementation.

If an agreement by consensus cannot be reached, the position of the majority of the Member States represented within the coordination group shall be forwarded to the Commission which shall apply the procedure laid down in

Articles 33 and 34. However, by way of derogation from Article 34(1), the procedure referred to in Article 121(2) shall apply.

Where the agreement reached by the Member States represented within the coordination group or the position of the majority of the Member States represented within the coordination group differs from the recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, the coordination group shall attach to the agreement or majority position a detailed explanation of the scientific grounds for the differences together with the recommendation.

3. Where the scope of the procedure, as determined in accordance with Article 107i(4), includes at least one marketing authorisation granted in accordance with the centralised procedure provided for in Chapter 1 of Title II of Regulation (EC) No 726/2004, the Committee for Medicinal Products for Human Use shall, within 30 days of receipt of the recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, consider the recommendation and adopt an opinion on the maintenance, variation, suspension, revocation or refusal of the renewal of the marketing authorisations concerned. Where an urgent adoption of the opinion is necessary, and on the basis of a proposal by its chairman, the Committee for Medicinal Products for Human Use may agree to a shorter deadline.

Where the opinion of the Committee for Medicinal Products for Human Use differs from the recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, the Committee for Medicinal Products for Human Use shall attach to its opinion a detailed explanation of the scientific grounds for the differences together with the recommendation.

4. On the basis of the opinion of the Committee for Medicinal Products for Human Use referred to in paragraph 3, the Commission shall:

(a) adopt a decision addressed to the Member States concerning the measures to be taken in respect of marketing authorisations that are granted by the Member States and that are subject to the procedure provided for in this section; and

(b) where the opinion is that regulatory action is necessary, adopt a decision to vary, suspend, revoke or refuse renewal of the marketing authorisations granted in accordance with Regulation (EC) No 726/2004 and subject to the procedure provided for in this section.

Articles 33 and 34 of this Directive shall apply to the adoption of the decision referred to in point (a) of the first subparagraph of this paragraph and to its implementation by the Member States. However, by way of derogation from Article 34(1) of this Directive, the procedure referred to in Article 121(2) thereof shall apply.

Article 10 of Regulation (EC) No 726/2004 shall apply to the decision referred to in point (b) of the first subparagraph of this paragraph. However, by way of derogation from Article 10(2) of that Regulation, the procedure referred to in Article 87(2) thereof shall apply. Where the Commission adopts such decision, it may also adopt a decision addressed to the Member States pursuant to Article 127a of this Directive.

Section 5

Publication of assessments

Article 107l

The Agency shall make public the final assessment conclusions, recommendations, opinions and decisions referred to in Articles 107b to 107k by means of the European medicines web-portal.

CHAPTER 4

Supervision of post-authorisation safety studies

Article 107m

1. This Chapter applies to non-interventional post-authorisation safety studies which are initiated, managed or financed by the marketing authorisation holder voluntarily or pursuant to obligations imposed in accordance with Articles 21a or 22a, and which involve the collection of safety data from patients or healthcare professionals.

2. This Chapter is without prejudice to national and Union requirements for ensuring the well-being and rights of participants in non-interventional post-authorisation safety studies.

3. The studies shall not be performed where the act of conducting the study promotes the use of a medicinal product.

4. Payments to healthcare professionals for participating in non-interventional post-authorisation safety studies shall be restricted to the compensation for time and expenses incurred.

5. The national competent authority may require the marketing authorisation holder to submit the protocol and the progress reports to the competent authorities of the Member States in which the study is conducted.

6. The marketing authorisation holder shall send the final report to the competent authorities of the Member States in which the study was conducted within 12 months of the end of data collection.

7. While a study is being conducted, the marketing authorisation holder shall monitor the data generated and consider its implications for the risk-benefit balance of the medicinal product concerned.

Any new information which might influence the evaluation of the risk-benefit balance of the medicinal product shall be communicated to the competent authorities of the Member State in which the medicinal product has been authorised in accordance with Article 23.

The obligation laid down in the second subparagraph is without prejudice to the information on the results of studies that the marketing authorisation holder shall make available by means of the periodic safety update reports as laid down in Article 107b.

8. Articles 107n to 107q shall apply exclusively to studies referred to in paragraph 1 which are conducted pursuant to an obligation imposed in accordance with Articles 21a or 22a.

Article 107n

1. Before a study is conducted, the marketing authorisation holder shall submit a draft protocol to the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, except for studies to be conducted in only one Member State that requests the study according to Article 22a. For such studies, the marketing authorisation holder shall submit a draft protocol to the national competent authority of the Member State in which the study is conducted.

2. Within 60 days of the submission of the draft protocol the national competent authority or the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, as appropriate, shall issue:

- (a) a letter endorsing the draft protocol;
- (b) a letter of objection, which shall set out in detail the grounds for the objection, in any of the following cases:
 - (i) it considers that the conduct of the study promotes the use of a medicinal product;
 - (ii) it considers that the design of the study does not fulfil the study objectives; or
- (c) a letter notifying the marketing authorisation holder that the study is a clinical trial falling under the scope of Directive 2001/20/EC.

3. The study may commence only when the written endorsement from the national competent authority or the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, as appropriate, has been issued.

Where a letter of endorsement as referred to in paragraph 2(a) has been issued, the marketing authorisation holder shall forward the protocol to the competent authorities of the Member States in which the study is to be conducted and may thereafter commence the study according to the endorsed protocol.

Article 107o

After a study has been commenced, any substantial amendments to the protocol shall be submitted, before their implementation, to the national competent authority or to the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, as appropriate. The national competent authority or the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, as appropriate, shall assess the amendments and inform the marketing authorisation holder of its endorsement or objection. Where applicable, the marketing authorisation holder shall inform Member States in which the study is conducted.

Article 107p

1. Upon completion of the study, a final study report shall be submitted to the national competent authority or the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee within 12 months of the end of data collection unless a written waiver has been granted by the national competent authority or the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, as appropriate.

2. The marketing authorisation holder shall evaluate whether the results of the study have an impact on the marketing authorisation and shall, if necessary, submit to the national competent authorities an application to vary the marketing authorisation.

3. Together with the final study report, the marketing authorisation holder shall electronically submit an abstract of the study results to the national competent authority or the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.

Article 107q

1. Based on the results of the study and after consultation of the marketing authorisation holder, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee may make recommendations concerning the marketing authorisation, stating the reasons on which they are based. The recommendations shall mention the divergent positions and the grounds on which they are based.

2. When recommendations for the variation, suspension or revocation of the marketing authorisation are made for a medicinal product authorised by the Member States pursuant to this Directive, the Member States represented within the coordination group shall agree a position on the matter taking into account the recommendation referred to

in paragraph 1 and including a timetable for the implementation of the agreed position.

If, within the coordination group, the Member States represented reach agreement on the action to be taken by consensus, the chairman shall record the agreement and send it to the marketing authorisation holder and the Member States. The Member States shall adopt necessary measures to vary, suspend or revoke the marketing authorisation concerned in accordance with the implementation timetable determined in the agreement.

In the event that a variation is agreed upon, the marketing authorisation holder shall submit to the national competent authorities an appropriate application for a variation, including an updated summary of product characteristics and package leaflet within the determined timetable for implementation.

The agreement shall be made public on the European medicines web-portal established in accordance with Article 26 of Regulation (EC) No 726/2004.

If an agreement by consensus cannot be reached, the position of the majority of the Member States represented within the coordination group shall be forwarded to the Commission, which shall apply the procedure laid down in Articles 33 and 34.

Where the agreement reached by the Member States represented within the coordination group or the position of the majority of Member States differs from the recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, the coordination group shall attach to the agreement or majority position a detailed explanation of the scientific grounds for the differences together with the recommendation.

CHAPTER 5

Implementation, Delegation and Guidance

Article 108

In order to harmonise the performance of the pharmacovigilance activities provided for in this Directive, the Commission shall adopt implementing measures in the following areas for which pharmacovigilance activities are provided for in Article 8(3), and in Articles 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n and 107p:

- (a) the content and maintenance of the pharmacovigilance system master file kept by the marketing authorisation holder;
- (b) the minimum requirements for the quality system for the performance of pharmacovigilance activities by the national competent authorities and the marketing authorisation holder;

- (c) the use of internationally agreed terminology, formats and standards for the performance of pharmacovigilance activities;
- (d) the minimum requirements for the monitoring of data in the Eudravigilance database to determine whether there are new risks or whether risks have changed;
- (e) the format and content of the electronic transmission of suspected adverse reactions by Member States and the marketing authorisation holder;
- (f) the format and content of electronic periodic safety update reports and risk management plans;
- (g) the format of protocols, abstracts and final study reports for the post-authorisation safety studies.

Those measures shall take account of the work on international harmonisation carried out in the area of pharmacovigilance and shall, where necessary, be revised to take account of technical and scientific progress. Those measures shall be adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 121(2).

Article 108a

In order to facilitate the performance of pharmacovigilance activities within the Union, the Agency shall, in cooperation with competent authorities and other interested parties, draw up:

- (a) guidance on good pharmacovigilance practices for both competent authorities and marketing authorisation holders;
- (b) scientific guidance on post-authorisation efficacy studies.

Article 108b

The Commission shall make public a report on the performance of pharmacovigilance tasks by the Member States on 21 July 2015 at the latest and then every 3 years thereafter.

21. Article 111 is amended as follows:

- (a) paragraph 1 is amended as follows:

- (i) the first subparagraph is replaced by the following:

‘The competent authority of the Member State concerned shall, in cooperation with the Agency, ensure that the legal requirements governing

medicinal products are complied with, by means of inspections, if necessary unannounced, and, where appropriate, by asking an Official Medicines Control Laboratory or a laboratory designated for that purpose to carry out tests on samples. This cooperation shall consist in sharing information with the Agency on both inspections that are planned and that have been conducted. Member States and the Agency shall cooperate in the coordination of inspections in third countries.’;

- (ii) in the fifth subparagraph, point (d) is replaced by the following:

‘(d) inspect the premises, records, documents and pharmacovigilance system master file of the marketing authorisation holder or any firms employed by the marketing authorisation holder to perform the activities described in Title IX.’;

- (b) paragraph 3 is replaced by the following:

‘3. After every inspection referred to in paragraph 1, the competent authority shall report on whether the inspected entity complies with the principles and guidelines of good manufacturing practice and good distribution practices referred to in Articles 47 and 84, or whether the marketing authorisation holder complies with the requirements laid down in Title IX.

The competent authority which carried out the inspection shall communicate the content of those reports to the inspected entity.

Before adopting the report, the competent authority shall give the inspected entity concerned the opportunity to submit comments.’;

- (c) paragraph 7 is replaced by the following:

‘7. If the outcome of the inspection as referred to in points (a), (b) and (c) of paragraph 1 or the outcome of an inspection of a distributor of medicinal products or active substances or a manufacturer of excipients used as starting materials is that the inspected entity does not comply with the legal requirements and/or the principles and guidelines of good manufacturing practice or good distribution practices as provided for by Union law, the information shall be entered in the Union database as provided for in paragraph 6.’;

(d) the following paragraph is added:

‘8. If the outcome of the inspection referred to in paragraph 1(d) is that the marketing authorisation holder does not comply with the pharmacovigilance system as described in the pharmacovigilance system master file and with Title IX, the competent authority of the Member State concerned shall bring the deficiencies to the attention of the marketing authorisation holder and give him the opportunity to submit comments.

In such case the Member State concerned shall inform the other Member States, the Agency and the Commission.

Where appropriate, the Member State concerned shall take the necessary measures to ensure that a marketing authorisation holder is subject to effective, proportionate and dissuasive penalties.’

22. Article 116 is replaced by the following:

‘Article 116

The competent authorities shall suspend, revoke or vary a marketing authorisation if the view is taken that the medicinal product is harmful or that it lacks therapeutic efficacy, or that the risk-benefit balance is not favourable, or that its qualitative and quantitative composition is not as declared. Therapeutic efficacy shall be considered to be lacking when it is concluded that therapeutic results cannot be obtained from the medicinal product.

A marketing authorisation may also be suspended, revoked or varied where the particulars supporting the application as provided for in Articles 8, 10 or 11 are incorrect or have not been amended in accordance with Article 23, or where any conditions referred to in Articles 21a, 22 or 22a have not been fulfilled or where the controls referred to in Article 112 have not been carried out.’

23. Article 117 is amended as follows:

(a) paragraph 1 is amended as follows:

(i) point (a) is replaced by the following:

‘(a) the medicinal product is harmful; or’;

(ii) point (c) is replaced by the following:

‘(c) the risk-benefit balance is not favourable; or’;

(b) the following paragraph is added:

‘3. The competent authority may, for a medicinal product for which the supply has been prohibited or which has been withdrawn from the market in accordance with paragraphs 1 and 2, in exceptional circumstances during a transitional period allow the supply of the medicinal product to patients who are already being treated with the medicinal product.’

24. The following Articles are inserted:

‘Article 121a

1. The power to adopt the delegated acts referred to in Article 22b shall be conferred on the Commission for a period of 5 years from 20 January 2011. The Commission shall draw up a report in respect of the delegated powers not later than 6 months before the end of the 5 year period. The delegation of powers shall be automatically extended for periods of an identical duration, unless the European Parliament or the Council revokes it in accordance with Article 121b.

2. As soon as it adopts a delegated act, the Commission shall notify it simultaneously to the European Parliament and to the Council.

3. The power to adopt delegated acts is conferred on the Commission subject to the conditions laid down in Articles 121b and 121c.

Article 121b

1. The delegation of powers referred to in Article 22b may be revoked at any time by the European Parliament or by the Council.

2. The institution which has commenced an internal procedure for deciding whether to revoke the delegation of powers shall endeavour to inform the other institution and the Commission within a reasonable time before the final decision is taken, indicating the delegated powers which could be subject to revocation and possible reasons for a revocation.

3. The decision of revocation shall put an end to the delegation of the powers specified in that decision. It shall take effect immediately or at a later date specified therein. It shall not affect the validity of the delegated acts already in force. It shall be published in the *Official Journal of the European Union*.

Article 121c

1. The European Parliament or the Council may object to a delegated act within a period of 2 months from the date of notification.

At the initiative of the European Parliament or the Council that period shall be extended by 2 months.

2. If, on expiry of the period referred to in paragraph 1, neither the European Parliament nor the Council has objected to the delegated act, it shall be published in the *Official Journal of the European Union* and shall enter into force on the date stated therein.

The delegated act may be published in the *Official Journal of the European Union* and enter into force before the expiry of that period if the European Parliament and the Council have both informed the Commission of their intention not to raise objections.

3. If either the European Parliament or the Council objects to the delegated act within the period referred to in paragraph 1, it shall not enter into force. The institution which objects shall state the reasons for objecting to the delegated act.’

25. Article 122(2) is replaced by the following:

‘2. Upon reasoned request, Member States shall send electronically the reports referred to in Article 111(3) to the competent authorities of another Member State or to the Agency.’

26. Article 123(4) is replaced by the following:

‘4. The Agency shall make public annually a list of the medicinal products for which marketing authorisations have been refused, revoked or suspended, whose supply has been prohibited or which have been withdrawn from the market.’

27. In Article 126a, paragraphs 2 and 3 are replaced by the following:

‘2. When a Member State avails itself of this possibility, it shall adopt the necessary measures in order to ensure that the requirements of this Directive are complied with, in particular those referred to in Titles V, VI, VIII, IX and XI. Member States may decide that Article 63(1) and (2) shall not apply to medicinal products authorised under paragraph 1.

3. Before granting such a marketing authorisation, a Member State:

- (a) shall notify the marketing authorisation holder, in the Member State in which the medicinal product concerned is authorised, of the proposal to grant a marketing authorisation under this Article in respect of the medicinal product concerned.
- (b) may request the competent authority in that Member State to submit copies of the assessment report referred

to in Article 21(4) and of the marketing authorisation in force in respect of the medicinal product concerned. If so requested, the competent authority in that Member State shall supply, within 30 days of receipt of the request, a copy of the assessment report and the marketing authorisation in respect of the medicinal product concerned.’

28. Article 127a is replaced by the following:

‘Article 127a

When a medicinal product is to be authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004, and the Committee for Medicinal Products for Human Use in its opinion refers to recommended conditions or restrictions as provided for in points (c), (ca), (cb) or (cc) of Article 9(4) thereof, the Commission may adopt a decision addressed to the Member States, in accordance with Articles 33 and 34 of this Directive, for the implementation of those conditions or restrictions.’

Article 2

Transitional provisions

1. With regard to the obligation on the part of the marketing authorisation holder to maintain and make available on request a pharmacovigilance system master file in respect of one or more medicinal products provided for in Article 104(3)(b) of Directive 2001/83/EC as amended by this Directive, the Member States shall ensure that that obligation applies to marketing authorisations granted before 21 July 2011 as from either:

a) the date on which those marketing authorisations are renewed; or

b) the expiry of a period of 3 years starting from 21 July 2011,

whichever is earlier.

2. The Member States shall ensure that the procedure provided for in Articles 107m to 107q of Directive 2001/83/EC as amended by this Directive applies only to studies which have commenced after 21 July 2011.

3. With regard to the obligation on the part of the marketing authorisation holder to submit information on suspected adverse reactions electronically to the Eudravigilance database, provided for in Article 107(3) of Directive 2001/83/EC as amended by this Directive, the Member States shall ensure that this obligation applies as from 6 months after the functionalities of the database are established and have been announced by the Agency.

4. Until the Agency can ensure the functionalities of the Eudravigilance database as specified in Article 24 of Regulation (EC) No 726/2004 as amended by Regulation (EU) No 1235/2010 ⁽¹⁾ of the European Parliament and of the Council, marketing authorisation holders shall report, within 15 days of the day on which the holder concerned gained knowledge of the event, all serious suspected adverse reactions that occur in the Union, to the competent authority of the Member State on whose territory the incident occurred and shall report all serious suspected adverse reactions that occur on the territory of a third country to the Agency and, if requested, to the competent authorities of the Member States in which the medicinal product is authorised.

5. Until the Agency can ensure the functionalities of the Eudravigilance database as specified in Article 24 of Regulation (EC) No 726/2004 as amended by Regulation (EU) No 1235/2010, the competent authority of a Member State may require marketing authorisation holders to report to it all non-serious suspected adverse reactions that occur on the territory of that Member State, within 90 days of the day on which the marketing authorisation holder concerned gained knowledge of the event.

6. During this period, Member States shall ensure that the reports referred to in paragraph 4 that relate to events that occurred in their territory are promptly made available to the Eudravigilance database, and in any case within 15 days of the notification of suspected serious adverse reactions.

7. With regard to the obligation on the part of the marketing authorisation holder to submit periodic safety update reports to the Agency as provided for in Article 107b(1) of Directive 2001/83/EC as amended by this Directive, the national competent authorities shall ensure that this obligation applies as from 12 months after the functionalities of the repository have been established and have been announced by the Agency.

Until the Agency can ensure the functionalities agreed for the repository of the periodic safety update reports, the marketing authorisation holders shall submit the periodic safety reports to all Member States in which the medicinal product has been authorised.

Article 3

Transposition

1. Member States shall adopt and publish, by 21 July 2012 at the latest, the laws, regulations and administrative provisions necessary to comply with this Directive. They shall forthwith communicate to the Commission the text of those provisions.

They shall apply those provisions from 21 July 2012.

When Member States adopt those provisions, they shall contain a reference to this Directive or be accompanied by such a reference on the occasion of their official publication. Member States shall determine how such reference is to be made.

2. Member States shall communicate to the Commission the text of the main provisions of national law which they adopt in the field covered by this Directive.

Article 4

Entry into force

This Directive shall enter into force on the 20th day following its publication in the *Official Journal of the European Union*.

Article 5

Addressees

This Directive is addressed to the Member States.

Done at Strasbourg, 15 December 2010.

For the European Parliament
The President
J. BUZEK

For the Council
The President
O. CHASTEL

⁽¹⁾ See page 1 of this Official Journal.

Departementsserien 2011

Kronologisk förteckning

1. Olovlig fotografering. Ju.
2. Avskaffande av den obligatoriska byggförsäkringen. M.
3. Högre utbildning i utvecklingssamarbetet
En analys av högre utbildning inom ramen för svenskt utvecklingssamarbete och politiken för global utveckling. UD.
4. Behandling av personuppgifter vid Inspektionen för socialförsäkringen, m.m. S.
5. Barns rätt till vård och sociala insatser stärks. Ju.
6. Ökad konkurrens på det uppdragsarknologiska området – vissa ändringar i kulturminneslagen. Ku.
7. Sekretess för finansiella företag. Fi.
8. Hotelltjänster. Ju.
9. Förbättringar inom familjepolitiken. S.
10. Preskription av rätt till försäkringsersättning m.m. Ju.
11. Enklare avbetalningsköp. Ju.
12. Genomförande av EU:s direktiv om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål. L.
13. Upphävande av lagen om exploaterings-samverkan. S.
14. Synnerligen ömmande omständigheter och verkställighetshinder
– en kartläggning av tillämpningen. Ju.
15. Utbyte av uppgifter ur kriminalregister mellan EU:s medlemsstater. Ju.
16. Kustbevakningsdatalag. Fö.
17. Sveriges företagande och konkurrenskraft
– Internationell benchmarking. N.
18. Översyn av sjukförsäkringen – förslag till förbättringar. S.
19. Komplettering av kollektivtrafiklagen. N.
20. En reformerad yrkestrafiklagstiftning. N.
21. Vissa lagändringar i fråga om riktade emissioner av aktier. Ju.
22. Anmälningsskyldighet vid utstationering samt förtydligande avseende missbruk av visstidsanställningar enligt anställnings-skyddslagen. A.
23. Uppdaterade högkostnadsskydd
– öppen hälso- och sjukvård samt läkemedel. S.
24. Bättre tillgång till kommunala föreskrifter. Fi.
25. Godkännande av Europeiska rådets beslut om ändring av artikel 136 i EUF-fördraget – stabilitetsmekanism för euroländer. SB.
26. Domarnomineringar till internationella domstolar. UD.
27. Brottsbekämpande myndigheters tillgång till informationssystemet för viseringar (VIS). Ju.
28. EU:s gränskodex. Ju.
29. Översyn av myndighetsstrukturen för Sverige-, handels- och investerings-främjande. UD.
30. Genomförande av ändringsdirektiv 2010/84/EU avseende säkerhetsövervakning av läkemedel. S.

Departementsserien 2011

Systematisk förteckning

Statsrådsberedningen

Godkännande av Europeiska rådets beslut om ändring av artikel 136 i EUF-fördraget – stabilitetsmekanism för euroländer. [25]

Justitiedepartementet

Olovlig fotografering. [1]
Barns rätt till vård och sociala insatser stärks. [5]
Hotelltjänster. [8]
Preskription av rätt till försäkringsersättning m.m. [10]
Enklare avbetalningsköp. [11]
Synnerligen ömmande omständigheter och verkställighetshinder – en kartläggning av tillämpningen. [14]
Utbyte av uppgifter ur kriminalregister mellan EU:s medlemsstater. [15]
Vissa lagändringar i fråga om riktade emissioner av aktier. [21]
Brottsbekämpande myndigheters tillgång till informationssystemet för viseringar (VIS). [27]
EU:s gränskodex. [28]

Utrikesdepartementet

Högre utbildning i utvecklingssamarbetet
En analys av högre utbildning inom ramen för svenskt utvecklingssamarbete och politiken för global utveckling. [3]
Domarnomineringar till internationella domstolar. [26]
Översyn av myndighetsstrukturen för Sverige-, handels- och investeringsfrämjande. [29]

Försvarsdepartementet

Kustbevakningsdatalag. [16]

Socialdepartementet

Behandling av personuppgifter vid Inspektionen för socialförsäkringen, m.m. [4]
Förbättringar inom familjepolitiken. [9]

Upphävande av lagen om exploaterings-samverkan. [13]

Översyn av sjukförsäkringen – förslag till förbättringar. [18]

Uppdaterade högkostnadsskydd
– öppen hälso- och sjukvård samt läkemedel. [23]

Genomförande av ändringsdirektiv 2010/84/EU avseende säkerhetsövervakning av läkemedel. [30]

Finansdepartementet

Sekretess för finansiella företag. [7]
Bättre tillgång till kommunala föreskrifter. [24]

Landsbygdsdepartementet

Genomförande av EU:s direktiv om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål. [12]

Miljödepartementet

Avskaffande av den obligatoriska byggförsäkringen. [2]

Näringsdepartementet

Sveriges företagande och konkurrenskraft
– Internationell benchmarking. [17]
Komplettering av kollektivtrafiklagen. [19]
En reformerad yrkestrafiklagstiftning. [20]

Kulturdepartementet

Ökad konkurrens på det uppdragsarkeologiska området – vissa ändringar i kulturminneslagen. [6]

Arbetsmarknadsdepartementet

Anmälningsskyldighet vid utstationering samt förtydligande avseende missbruk av visstidsanställningar enligt anställningsskyddslagen. [22]