2025/1466

23.7.2025

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2025/1466

af 22. juli 2025

om ændring af gennemførelsesforordning (EU) nr. 520/2012 om udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af EU-procedurer for godkendelse og overvågning af humanmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur ([1]), særlig artikel 87a,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ([2]), særlig artikel 108, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Ved Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) nr. 520/2012 ([3]) er der fastsat visse gennemførelsesforanstaltninger vedrørende udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter. I lyset af de praktiske erfaringer med anvendelsen af nævnte gennemførelsesforordning, den tekniske og videnskabelige udvikling og den internationale harmonisering inden for lægemiddelovervågning er det hensigtsmæssigt at revidere den og samtidig sikre det samme niveau af beskyttelse af folkesundheden.

(2) Ved gennemførelsesforordning (EU) nr. 520/2012 fastsættes bl.a. indholdet af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet. For at undgå unødvendige administrative byrder for ansøgere og kompetente myndigheder bør kun væsentlige afvigelser fra lægemiddelovervågningsprocedurerne, deres indvirkning og deres forvaltning dokumenteres i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet, indtil der er fundet en løsning.

(3) Indehaverne af markedsføringstilladelserne kan udlicitere bestemte aktiviteter, der er omfattet af lægemiddelovervågningssystemet, til tredjeparter, f.eks. til specialiserede tjenesteudbydere. Hvis lægemiddelovervågningsopgaverne af indehaveren af markedsføringstilladelsen er givet til en tredjepart (eller af denne tredjepart til en anden tredjepart) som underleverandør, bør delegeringsaftaler, de enkelte parters ansvarsområder samt audit- og inspektionsordninger dokumenteres tydeligt. Tredjeparter bør indvillige i at blive auditeret af eller på vegne af indehavere af markedsføringstilladelser og inspiceret af de kompetente myndigheder for at garantere og kontrollere overholdelse af kravene vedrørende alle aspekter af lægemiddelovervågningssystemet.

(4) Indehavere af markedsføringstilladelser skal etablere kvalitetsstyringssystemer for udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter i henhold til artikel 8, stk. 1, i gennemførelsesforordning (EU) nr. 520/2012. I henhold til artikel 13 i nævnte forordning skal disse kvalitetsstyringssystemer auditeres. For at sikre en bedre effektivitet af revisionerne bør indholdet af disse audit defineres yderligere i nærværende forordning. Den tredjepart, der som underleverandør helt eller delvis udfører lægemiddelovervågningsopgaver på vegne af eller i samarbejde med indehavere af markedsføringstilladelser, bør auditeres af eller på vegne af indehaveren af markedsføringstilladelsen og kan inspiceres af de kompetente myndigheder, uanset om denne forpligtelse er nævnt i underleverandørkontrakten eller ej. Det er vigtigt, at underleverandører har klarhed om deres forpligtelser, som bør fastsættes i underleverandørkontrakten, men en underleverances mangler bør ikke påvirke udførelsen af audit og inspektioner.

([1]) EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj.
([2]) EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj.
([3]) Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) nr. 520/2012 af 19. juni 2012 om udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF (EUT L 159 af 20.6.2012, s. 5, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj).

(5) Eudravigilance-databasen er et system til håndtering og analyse af oplysninger om bivirkninger ved lægemidler, der er godkendt eller er ved at blive undersøgt i kliniske forsøg. Det Europæiske Lægemiddelagentur (»agenturet«) og de nationale kompetente myndigheder overvåger løbende dataene i Eudravigilance-databasen. Indehavere af markedsføringstilladelser har også adgang til databasen i det omfang, der er nødvendigt, for at de kan opfylde deres lægemiddelovervågningsforpligtelser. På grundlag af erfaringerne fra markedsføringstilladelsesindehavernes overvågning af dataene i Eudravigilance-databasen bør kravene til indehavere af markedsføringstilladelser præciseres, herunder kravene til signalvalidering og efterfølgende underretning af agenturet og de nationale kompetente myndigheder.

(6) For at facilitere systemernes interoperabilitet, undgå dobbeltarbejde med kodningsaktiviteter vedrørende de samme oplysninger og muliggøre en lettere udveksling af oplysninger tager nærværende forordning hensyn til udviklingen i de internationale standarder, der anvendes af indehavere af markedsføringstilladelser, nationale kompetente myndigheder og agenturet til udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter, samt behovet for visse ajourføringer af terminologien.

(7) Formodede bivirkninger ved et lægemiddel indberettes til Eudravigilance-databasen ved hjælp af individuelle sikkerhedsindberetninger. Rapporterne bør være så fuldstændige som muligt, men for at sikre en vis standardisering af rapporterne bør minimumsindberetningskravene gælde i alle tilfælde.

(8) For at sikre en bedre litteraturhenvisning i individuelle sikkerhedsindberetninger bør medlemsstaterne og indehaverne af markedsføringstilladelser angive digital object identifier (DOI), hvis en sådan findes, når de indberetter formodede bivirkninger.

(9) For at præcisere og styrke indholdet af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger bør denne rapport indeholde opdateringer om gennemførelsen af risikominimeringsforanstaltninger.

(10) Hvis de nationale kompetente myndigheder, agenturet eller Kommissionen har betænkeligheder med hensyn til et lægemiddels sikkerhed, kan de forpligte en indehaver af en markedsføringstilladelse til at iværksætte, forvalte og finansiere ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring. For at være gennemsigtig bør indehaveren af markedsføringstilladelsen opføre sådanne undersøgelser i det elektroniske register over undersøgelser efter tilladelse til markedsføring, der føres af agenturet.

(11) Gennemførelsesforordning (EU) nr. 520/2012 bør derfor ændres

(12) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

I gennemførelsesforordning (EU) nr. 520/2012 foretages følgende ændringer:

1) Artikel 2, nr. 2), affattes således:

»2) En beskrivelse af markedsføringstilladelsesindehaverens organisationsstruktur, herunder listen over de(t) sted(er), hvor følgende lægemiddelovervågningsaktiviteter udføres: indsamling af individuelle sikkerhedsindberetninger, evaluering, registrering af sager i sikkerhedsdatabasen, udarbejdelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, signalpåvisning og -analyse, udarbejdelse, gennemførelse og vedligeholdelse af en risikostyringsplan, forvaltning af undersøgelser før og efter tilladelse til markedsføring og forvaltning af sikkerhedsændringer af betingelserne i en markedsføringstilladelse.«

2) Artikel 4, stk. 3, affattes således:

»3. Alle større eller kritiske afvigelser fra procedurerne for lægemiddelovervågning, deres virkning og håndtering dokumenteres i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet, indtil de er afhjulpet.«

3) I artikel 6 tilføjes følgende som stk. 3 og 4:

»3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen i underleverandørkontrakterne skal medtage følgende elementer, jf. dog stk. 1, andet punktum, og artikel 11, stk. 2:

a) en klar beskrivelse af roller og ansvarsområder for de tredjeparter, som lægemiddelovervågningsaktiviteterne er udliciteret til

b) tredjeparters forpligtelse til at udveksle sikkerhedsdata med indehaveren af markedsføringstilladelsen og metoden til udveksling af sikkerhedsdata, hvis det er relevant

c) ordninger for inspektions- og auditproces vedrørende tredjeparter

d) tredjeparternes forpligtelse til at indvillige i at blive auditeret af eller på vegne af indehaveren af en markedsføringstilladelse og inspiceret af de kompetente myndigheder.

Dette stykke finder tilsvarende anvendelse på tredjeparter, der udliciterer de opgaver, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har udliciteret til dem.

4. Tredjeparter må ikke udlicitere nogen lægemiddelovervågningsopgave, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har pålagt dem, uden skriftligt samtykke fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.«

4) Artikel 11, stk. 1, litra d), affattes således:

»d) kvaliteten, integriteten og fuldstændigheden af de indsendte oplysninger om risiciene ved lægemidler, herunder processer til forhindring af, at samme information indsendes flere gange.«

5) I artikel 13 foretages følgende ændringer:

a) Stk. 1 affattes således:

»1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal med regelmæssige mellemrum foretage risikobaserede audit af kvalitetsstyringssystemet for at sikre, at det opfylder kravene i artikel 8, 10, 11 og 12, og for at fastslå dets effektivitet. Audittene skal, individuelt eller samlet set, omfatte alle lægemiddelovervågningsaktiviteter i et bestemt tidsrum og verificere, at disse aktiviteter er i overensstemmelse med kvalitetsstyringssystemets politikker, processer og procedurer. Disse audit skal gennemføres af personer, der ikke er direkte inddraget i eller ansvarlige for de auditerede forhold eller processer.«

b) Som stk. 1a indsættes:

»1a. Enhver tredjepart, der som underleverandør helt eller delvis udfører lægemiddelovervågningsopgaver på vegne af eller i samarbejde med indehavere af markedsføringstilladelser, skal auditeres af eller på vegne af indehavere af markedsføringstilladelser under hensyntagen til risikoen for den aktivitet, der er udliciteret, og kan inspiceres af de kompetente myndigheder, selv om forpligtelsen i henhold til artikel 6, stk. 3, endnu ikke er medtaget i underleverandørkontrakten.«

6) Artikel 17, stk. 1, affattes således:

»1. De nationale kompetente myndigheder og agenturet skal med regelmæssige mellemrum foretage risikobaserede audit af kvalitetsstyringssystemet i overensstemmelse med en fælles metode for at sikre, at det opfylder kravene i artikel 8, 14, 15 og 16, og for at fastslå dets effektivitet. Revisionerne skal omfatte et bestemt og verificere, at de relevante lægemiddelovervågningsaktiviteter, som revisionen vedrører, er i overensstemmelse med kvalitetsstyringssystemets politikker, processer og procedurer.«

7) Artikel 18, stk. 2 og 3, affattes således:

»2. Indehaverne af markedsføringstilladelser overvåger de data, der er tilgængelige i Eudravigilance-databasen, og anvender dem sammen med data fra andre tilgængelige kilder.

3. De nationale kompetente myndigheder og agenturet sikrer den løbende overvågning af Eudravigilance-databasen, og at hyppigheden af denne overvågning afpasses efter de identificerede risici, de potentielle risici og behovet for yderligere oplysninger.«

8) Artikel 19, stk. 1, tredje afsnit, affattes således:

»Med henblik på overvågning af data i Eudravigilance-databasen tages kun signaler i forbindelse med en formodet bivirkning i betragtning.«

9) Artikel 21, stk. 2, udgår.

10) Artikel 21, stk. 3 og 4, affattes således:

»3. Hvis det vurderes, at et signal, der er valideret af en national kompetent myndighed eller agenturet, kræver yderligere analyse, skal det bekræftes hurtigst muligt og senest 30 dage efter dets modtagelse på følgende måde:

a) Hvis signalet vedrører et lægemiddel, der er godkendt i henhold til direktiv 2001/83/EF, bekræftes det af den kompetente myndighed i en medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres, eller af den kompetente myndighed i enhver ledende medlemsstat eller medledende medlemsstat, som er udpeget i overensstemmelse med artikel 22, stk. 1.

b) Hvis signalet vedrører et lægemiddel, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, bekræftes det af agenturet i samarbejde med medlemsstaterne.

De nationale kompetente myndigheder og agenturet kan ved analysen af det validerede signal tage hensyn til anden tilgængelig information om lægemidlet.

Hvis signalets validitet ikke bekræftes, skal der rettes særlig opmærksomhed mod ikke-bekræftede signaler vedrørende et lægemiddel, hvis disse signaler efterfølges af nye signaler vedrørende det samme lægemiddel.

4. De nationale kompetente myndigheder og agenturet validerer og bekræfter alle signaler, som de har påvist i forbindelse med deres løbende overvågning af Eudravigilance-databasen, jf. dog stk. 3.«

11) Artikel 23, andet afsnit, affattes således:

»Agenturet sikrer også passende støtte til markedsføringstilladelsesindehavernes anvendelse af Eudravigilance-databasen.«

12) Artikel 25, stk. 1 og 2, affattes således:

»1. For så vidt angår klassificering, genfinding, præsentation, evaluering og vurdering af forholdet mellem fordele og risici, elektronisk udveksling og formidling af oplysninger om lægemiddelovervågning og lægemidler anvender medlemsstaterne, indehaverne af markedsføringstilladelser og agenturet følgende terminologi:

a) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) udarbejdet af International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), tværfagligt tema M1.

b) De lister over standardtermer, som er offentliggjort af Den Europæiske Farmakopékommission.

c) Terminologien i EN ISO 11615:2017 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer til unik identifikation og udveksling af reguleret lægemiddelinformation.

d) Terminologien i EN ISO 11616:2017 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer til unik identifikation og udveksling af reguleret farmaceutisk produktinformation.

e) Terminologien i EN ISO 11238:2018 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer til unik identifikation og udveksling af reguleret information om indholdsstoffer.

f) Terminologien i EN ISO 11239:2023 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og -strukturer til unik identifikation og udveksling af reguleret information om farmaceutiske doseringsformer, præsentationsenheder, indgivelsesveje og emballage.

g) Terminologien i EN ISO 11240:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer til unik identifikation og udveksling af måleenheder.

2. Medlemsstaterne, de nationale kompetente myndigheder eller indehaverne af markedsføringstilladelser anmoder International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, Den Europæiske Farmakopékommission, Den Europæiske Standardiseringsorganisation eller Den Internationale Standardiseringsorganisation om at tilføje en ny term til den terminologi, der er nævnt i stk. 1, hvis det er nødvendigt. I så fald underretter de agenturet herom.«

13) I artikel 26 foretages følgende ændringer:

a) Stk. 1, litra a), affattes således:

»a) Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message (XEVPRM) eller et andet aftalt og af agenturet offentliggjort format for elektronisk indberetning af oplysninger om alle humanmedicinske lægemidler, der er godkendt i Unionen i overensstemmelse med artikel 57, stk. 2, andet afsnit, i forordning (EF) nr. 726/2004.«

b) Stk. 2 affattes således:

»2. Ved anvendelsen af stk. 1 kan de nationale kompetente myndigheder, indehaverne af markedsføringstilladelser og agenturet også anvende følgende formater og standarder:

a) EN ISO/HL7 27953-2:2011 Sundhedsinformatik — Individuelle sikkerhedsindberetninger (ICSR) inden for lægemiddelovervågning — Del 2: Rapporteringskrav humanmedicinske lægemidler i forbindelse med ICSR

b) EN ISO 11615:2017 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer til unik identifikation og udveksling af reguleret lægemiddelinformation.

c) EN ISO 11616:2017 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer til unik identifikation og udveksling af reguleret farmaceutisk produktinformation.

d) EN ISO 11238:2018 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer til unik identifikation og udveksling af information om indholdsstoffer.

e) EN ISO 11239:2023 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og -strukturer til unik identifikation og udveksling af reguleret information om farmaceutiske doseringsformer, præsentationsenheder, indgivelsesveje og emballage.

f) EN ISO 11240:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer til unik identifikation og udveksling af måleenheder.«

14) I artikel 28 foretages følgende ændringer:

a) Stk. 1, andet afsnit, affattes således:

»I indberetningerne skal den individuelle sikkerhedsindberetning mindst omfatte én identificerbar indberetter, én identificerbar patient, mindst én formodet bivirkning og de(n) berørte lægemiddel/lægemidler.«

b) I stk. 3 foretages følgende ændringer:

i) Litra b) affattes således:

»b) Litteraturhenvisninger i overensstemmelse med »Vancouver-standarden«, som er udformet af International Committee of Medical Journal Editors (*), for bivirkninger, der rapporteres i international videnskabelig litteratur, herunder et udførligt resumé på engelsk af artiklen og digital object identifier (DOI), hvis denne er tilgængelig.

_____

(*) International Committee of Medical Journal Editors, Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, N Engl J Med 1997; 336:309-15.«

ii) Litra i) affattes således:

i) »Samtidigt anvendte lægemidler, der er identificeret i overensstemmelse med litra g), og som ikke mistænkes for at være relevante for forekomsten af bivirkningen, og tidligere behandling med lægemidler af patienten (og forælderen), hvis det er relevant.«

15) Artikel 34, stk. 3, affattes således:

»3. Den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning indeholder opdateringer vedrørende gennemførelsen af risikominimerende foranstaltninger og resultaterne af vurderinger af risikominimeringsaktiviteternes effektivitet, som er relevante for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici.«

16) I artikel 36 indsættes som stk. 5:

»5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indfører undersøgelsesprotokollen, sammendraget af den endelige undersøgelsesrapport og den endelige undersøgelsesrapport i det elektroniske undersøgelsesregister efter tilladelse til markedsføring, der føres af agenturet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende undersøgelsesprotokollen elektronisk til registret, inden dataindsamlingen påbegyndes, og sammendraget af den endelige undersøgelsesrapport senest en måned efter færdiggørelsen af den endelige undersøgelsesrapport.«

17) I del III i bilag II, »Formatet for elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger«, foretages følgende ændring i punkt 16.5:

»16,5. Gennemførelse af risikominimeringsforanstaltninger og deres effektivitet (hvis det er relevant).«

18) I afsnit 3 i bilag III, »Formatet for den endelige undersøgelsesrapport«, foretages følgende ændring i punkt 5, litra f):

»f) Andre vigtige milepæle i undersøgelsen, herunder dato for undersøgelsens registrering i det elektroniske undersøgelsesregister efter tilladelse til markedsføring, der føres af agenturet.«

Artikel 2

Ikrafttræden og anvendelse

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den finder anvendelse fra den 12. februar 2026.

Artikel 1, nr. 7) og 9), finder dog anvendelse fra ikrafttrædelsesdatoen.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 22. juli 2025.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand