



Bruxelles, den 8.8.2016
COM(2016) 498 final

RAPPORT FRA KOMMISSIONEN

**Medlemsstaternes og Det Europæiske Lægemiddelagenturs
lægemiddelovervågningsrelaterede aktiviteter vedrørende humanmedicinske lægemidler
(2012-2014)**

{SWD(2016) 284 final}

DA

DA

RAPPORT FRA KOMMISSIONEN

Medlemsstaternes og Det Europæiske Lægemiddelagenturs lægemiddelovervågningsrelaterede aktiviteter vedrørende humanmedicinske lægemidler (2012-2014)

1. INDLEDNING

I Den Europæiske Union (EU) er humanmedicinske lægemidler underlagt strenge test og vurdering af deres kvalitet, virkning og sikkerhed, inden de godkendes enten på medlemsstats- eller EU-niveau. Når de er markedsført, bliver de fortsat overvåget gennem lægemiddelovervågningsaktiviteter.

Lægemiddelovervågning, som defineret af Verdenssundhedsorganisationen (WHO), er "videnskaben og aktiviteter i forbindelse med påvisning, vurdering, forståelse og forebyggelse af bivirkninger eller andre lægemiddelrelaterede problemer".

Nogle bivirkninger ses muligvis ikke, før et stort antal mennesker har i brugt medicinen i det virkelige liv. Det er derfor afgørende, at sikkerheden for alle lægemidler overvåges under hele deres anvendelse i sundhedspraksis.

De EU-retlige rammer for lægemiddelovervågning for humanmedicinske lægemidler er fastsat i forordning (EF) nr. 726/2004¹ og direktiv 2001/83/EF². Lovgivningen blev ændret i 2010³ og 2012⁴.

I henhold til artikel 29 i forordning (EF) nr. 726/2004 og artikel 108b i direktiv 2001/83/EF skal der regelmæssigt rapporteres om udførelsen af lægemiddelovervågningsopgaver udført af hhv. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og medlemsstaterne.

Denne rapport og det ledsagende arbejdsdokument fra Kommissionens tjenestegrene⁵ beskriver aktiviteterne i EU's netværk og samarbejdssystem til overvågning og styring af humanmedicinske lægemidlers sikkerhed og er fokuseret på aktiviteter siden indførelsen af den nye lovgivning i 2012 og frem til udgangen af 2014, men indeholder også oplysninger om nogle opgaver og processer iværksat frem til juli 2015.

¹ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur (EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1).

² Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67).

³ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 1235/2010 af 15. december 2010 om ændring, for så vidt angår overvågning af humanmedicinske lægemidler, af forordning (EF) nr. 726/2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærlægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur og forordning (EF) nr. 1394/2007 om lægemidler til avanceret terapi (EUT L 348 af 31.12.2010, s.1) og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/84/EU af 15. december 2010 om ændring, for så vidt angår lægemiddelovervågning, af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EUT L 348 af 31.12.2010, s. 74).

⁴ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 1027/2012 af 25. oktober 2012 om ændring af forordning (EF) nr. 726/2004 for så vidt angår lægemiddelovervågning (EUT L 316 af 14.11.2012, s. 38) og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2012/26/EU af 25. oktober 2012 om ændring af direktiv 2001/83/EF for så vidt angår lægemiddelovervågning (EUT L 299 af 27.10.2012, s.1).

⁵ SWD (2016) 284 final.

2. STÆRKT SAMARBEJDE MELLEM DE EUROPÆISKE REGULERINGSMYNDIGHEDER

Sikring af, at reguleringsorganerne kan reagere på nye eller presserende sundhedsproblemer på en rettidig og effektiv måde er et vigtigt element i den nye lægemiddelovervågningslovgivning. Til dette formål samarbejder lægemiddelreguleringsmyndighederne i 31 lande i det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS), EMA og Europa-Kommissionen tæt sammen i partnerskab som et netværk til at drøfte og hurtigt behandle eventuelle nye problemer i forbindelse med patienternes adgang til sikre og virkningsfulde lægemidler⁶. Evnen til at foretage hurtige og robuste reguleringsindgreb blev styrket gennem lovgivningen ved oprettelsen af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, styrkelsen af koordinationsgruppen for gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human) og indførelsen af nye procedurer for at accelerere beslutningstagning, når folkesundheden er i fare.

2.1. Medlemsstaternes rolle

De enkelte EØS-medlemsstater driver hele lægemiddelovervågningssystemet. De leverer en stor del af ressourcerne og viden til at vurdere signaler om mulige nye bivirkninger og tager ansvar i forbindelse med evaluering og analyse af data, når et sikkerhedsproblem vurderes på europæisk plan. De opretholder de inspektorater, der sikrer, at lægemidler, der markedsføres i EU, er fremstillet korrekt og er af passende kvalitet, og at industriens lægemiddelovervågningsystemer virker som de skal.

Lovgivningen giver koordinationsgruppen for gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human) (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human - CMDh)⁷, et organ, der repræsenterer de nationale reguleringsmyndigheder i EØS, mandat til at lede an i beslutningsprocessen, når ingen centralt godkendte lægemidler er involveret.

2.2. Det Europæiske Lægemiddelagenturs rolle

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) spiller en central rolle i EU-systemet, hvor det koordinerer dets aktiviteter og yder teknisk, regulatorisk og videnskabelig støtte til medlemsstaterne og industrien.

Det nye videnskabelige udvalg, Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) blev oprettet i juli 2012. PRAC's mandat dækker alle aspekter af risikostyring af humanmedicinske lægemidler. PRAC's medlemmer omfatter eksperter i lægemiddelovervågning og regulering fra EU-medlemsstaterne samt videnskabelige eksperter og repræsentanter for sundhedsfaglige organisationer og patientorganisationer udpeget af Europa-Kommissionen. Figur 1 i bilaget præsenterer den relative hyppighed af de primære lægemiddelovervågningsaktiviteter på PRAC's dagsorden i perioden juli 2012 og december 2014.

⁶ Det Europæiske Lægemiddelagentur, det europæiske reguleringsystem for lægemidler og Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA/437313/2014.

⁷ Der findes yderligere oplysninger om dCMDh's rolle og aktiviteter på følgende hjemmeside: <http://www.hma.eu/cmdh.html>.

2.3. Kommissionens rolle

Europa-Kommissionen er den kompetente myndighed for centralt godkendte lægemidler og leverer den juridiske myndighed, der ligger til grund for EU-lægemiddelovervågningssystemet.

3. PRIMÆRE LÆGEMIDDELOVERVÅGNINGSRELATEREDE OPGAVER OG AKTIVITETER

Hele lægemiddelovervågningsprocessen — fra systemer, der overvåger for og påviser eventuelle bivirkninger, til lovgivningsmæssige foranstaltninger for at afbøde risici — koordineres i høj grad på tværs af regulatoriske netværk, medicinalindustrien og sundhedssystemer. Systemet modtager en bred vifte af input herunder fra ikke-EU-reguleringsorganer, den akademiske verden, sundhedspersonale og patienter.

Lægemiddelovervågningsprocessen kan opdeles i følgende centrale opgaver:

- **Risikostyringsplanlægning** — vurdering af risiciene ved alle nye lægemidler og udvikling af planer for indsamling af data og minimering af risiciene. PRAC gennemgik 48 risikostyringsplaner (risk management plans — RMP) i juli-december 2012, 637 i 2013 og 597 i 2014. Samlet modtog medlemsstaterne omkring 3 500 (2012), 7 500 (2013) og 9 000 (2014) RMP'er for nationalt godkendte lægemidler.
- Indsamling og håndtering af caserapporter om mulige bivirkninger (**adverse drug reactions** - ADR). Figur 2 i bilaget præsenterer indberetninger om alvorlige bivirkninger mellem 2011 og 2014.
- **Identifikation og forvaltning af signaler** — analyse af indberetninger om formodede bivirkninger med henblik på at identificere signaler. Omtrent 193 unikke signaler blev evalueret af PRAC mellem september 2012 og december 2014. Figur 3 i bilaget viser antallet af drøftelser i PRAC om enten nye signaler eller opfølgende drøftelser, og figur 4 giver et overblik over de reguleringsmæssige tiltag efter signalevaluering.
- Rutinemæssig overvågning af fordele og risici ved lægemidler via **periodiske sikkerhedsopdateringer** (periodic safety update reports - PSUR) og opretholdelse af listen (EURD-listen) over planer for indsendelse af PSUR. Antallet af PSUR gennemgået af PRAC var 20 (juli til december 2012), 436 (2013) og 471 (2014). Figur 5 i bilaget giver et overblik over dereguleringsmæssige tiltag efter PSUR-vurdering. Hertil kommer, at antallet af indsendte PSUR til de nationale myndigheder i medlemsstaterne til rent nationale vurderinger udgjorde omkring 5 000 i 2012, 3 500 i 2013 og 3 000 i 2014 med yderligere 62, 151 og 116 PSUR-arbejdsdelingsprocedurer for udelukkende nationalt godkendte lægemidler i de samme perioder.
- **Forelæggelser** — Europa-dækkende vurderinger af vigtige emner relateret til sikkerheds samt fordele og risici. Mellem juli 2012 og december 2014 blev der sendt 31 sikkerhedshenvisninger til PRAC. Ni af disse forelæggelser involverede centralt godkendte lægemidler, resten omhandlede udelukkende med nationalt godkendte produkter. (Se figur 6 i bilaget). Nogle yderligere betæneligheder på nationalt plan blev også drøftet af CMDh for at afgøre, om en vurdering på EU-plan var påkrævet,

men i sidste ende udløste disse drøftelser ikke en forelæggelse. Sådanne CMDH-drøftelser blev afholdt ved to lejligheder i 2013 og seks i 2014.

- Håndtering af oplysninger om produkter, der underkastes **supplerende overvågning**, og produkter, der er blevet **trukket tilbage**. I slutningen af 2014 omfattede listen over lægemidler under supplerende overvågning 193 centralt godkendte lægemidler og 8 stoffer i 1 269 nationalt godkendte produkter. I 2014 modtog EMA 132 meddelelser om tilbagetrækning af produkter.
- Vurdering og koordinering af undersøgelser gennem **sikkerhedsundersøgelser og virkningsstudier efter godkendelse**. Mellem juli 2012 og december 2014 har PRAC gennemgået protokoller for 38 pålagte ikke-interventionsundersøgelser efter godkendelse (PASS). Medlemsstaterne vurderede yderligere 17 PASS-protokoller for nationalt godkendte lægemidler.
- Gennemførelse af **kontroller** for at sikre, at selskabernes lægemiddelovervågningssystemer overholder god lægemiddelovervågningspraksis. Antallet af inspektioner var 207 (2012), 195 (2013) og 167 (2014) med henholdsvis 26, 37 og 48 for centralt godkendte lægemidler.
- **Kommunikation om sikkerhedsrelaterede spørgsmål** og interaktion med og dialog med relevante interessenter. Dagsordener, højdepunkter og referater af PRAC's møder offentliggøres, og der udsendes offentlige sikkerhedskommunikationer om relevante emner. Der blev udsendt 14 offentlige sikkerhedskommunikationer i andet halvår af 2012, 78 i 2013 og 57 i 2014.
- **Udvikling af systemer og retningslinjer** og fremme af forskning for at udfylde huller i viden.
- **Overvågning systemets effektivitet**, herunder overholdelse af juridiske forpligtelser og standarder.
- **Uddannelse og kapacitetsopbygning**.

4. FORBEDRING AF SYSTEMER OG TJENESTER

EMA's rolle omfatter leveringen af nogle af de systemer og tjenester, der er nødvendige for at lægemiddelovervågningsnetværket kan fungere. Den nye lovgivning har krævet udviklingen af nye systemer og tjenester samt forbedring eller forenkling af andre. Medlemsstaterne og de vigtigste interessenter, herunder medicinalindustrien, har bidraget med vigtigt input til udformning og udvikling af disse systemer. Udviklingen har inkluderet:

- **Artikel 57-databasen**⁸ over alle godkendte lægemidler (både centralt og nationalt godkendte) i EU med oplysninger om flere end 580 000 lægemidler fra næsten 4 300 indehavere af markedsføringstilladelser.

⁸ Artikel 57, stk. 1, litra 1), i forordning (EF) nr. 726/2004.

- **Litteraturovervågningstjeneste** — EMA skal overvåge udvalgt medicinsk litteratur for indberetninger om formodede bivirkninger af visse aktive stoffer og indføre dem i databasen, EudraVigilance, som individuelle bivirkningsindberetninger. Tjenesten blev lanceret i juni 2015.
- **PSUR-arkivet** blev udviklet og stillet til rådighed i indberetningsperioden, og dets funktionalitet gennemgik en audit i 2015.
- Lovgivningen kræver forbedring af **EudraVigilance-databasen** for at støtte forenklet indberetning, bedre søge-, analyse- og sporingsfunktioner og forbedret datakvalitet. Der er gjort fremskridt på forbedringer i indberetningsperioden, herunder med lanceringen af ADR-hjemmesiden og støtte til aktiviteter vedrørende påvisning af signaler. Den endelige audit af det opdaterede system forventes afsluttet i begyndelsen af 2018⁹.

5. SAMARBEJDE OG KOORDINERING

I tillæg til koordinering mellem netværket bestående af mere end 30 nationale kompetente myndigheder arbejder Kommissionen og EMA tæt sammen med andre internationale reguleringsorganer gennem bilaterale aftaler og gennem multilaterale fora som det internationale råd for harmonisering af tekniske krav til humanmedicinske lægemidler (Association of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)) med henblik på at fremme fælles tilgange og standardiserede krav for godkendelse af lægemidler.

God lægemiddelovervågning afhænger af samarbejde mellem interessenterne, og dette har lovgivningen tilskyndet til. Involveringen af patienter og sundhedspersonale i hele godkendelsen af lægemidler og lægemiddelovervågningen er afgørende. Dette sker ved, at repræsentanter for civilsamfundet bliver medlemmer af PRAC og specifikt konsulteret i forbindelse med visse typer af forelæggelser.

6. FORTSAT OG FREMTIDIG UDVIKLING AF NETVÆRKET

I den periode, rapporten dækker, har lægemiddelovervågningsnetværket — ligesom det vil gøre det fremover — fokuseret på uddannelse for at udvikle forståelsen for lægemiddelovervågning og reguleringsmæssig videnskab med henblik på at muliggøre udveksling af bedste praksis, forbedre effektiviteten af processerne samt kapacitetsopbygning.

Medlemsstaterne og EMA tilbyder omfattende uddannelse til reguleringsorganernes personale samt relevante eksterne interessenter. Effektiviteten af lægemiddelovervågningsprocesserne er blevet forbedret. Der er igangsat projekter for at forbedre videnskab og praksis for lægemiddelovervågning, herunder Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe(SCOPE), Joint Action; the European Network of Centres for

⁹ Yderligere information om EudraVigilance-databasen er tilgængelig i den årlige rapport i henhold til artikel 24, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/03/WC500203705.pdf).

Pharmacoepidemiology og Pharmacovigilance (ENCePP) og PROTECT-projektet¹⁰. Resultaterne af disse initiativer er allerede begyndt at skabe yderligere procesudvikling og opdateringer af retningslinjer.

7. KONKLUSION

Det europæiske netværk for lægemiddelovervågning repræsenterer et eksempel på et vellykket samarbejde på europæisk plan, der er til gavn for EU-borgerne. Netværkssystemet giver deltagerne mulighed for at få del i den bedst tilgængelige ekspertise og dokumentation og koordinere de regulatoriske tiltag, hvilket genererer mere effektive og konsekvente resultater for alle. De regulatoriske værktøjer, der stilles til rådighed i henhold til den reviderede lovgivning, herunder risikostyringsplaner, undersøgelser efter tildeling af markedsføringstilladelse, signalpåvisning og forvaltning på EU-plan, periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger samt vurdering og anmeldelser af medicin gennem forelæggelser, udgør en stadigt stigende proaktiv tilgang til lægemiddelsikkerhed suppleret af forbedringer inden for regulering og kommunikation, når sikkerhedsproblemer identificeres.

Systemet fungerer med høj gennemsigtighed, som er nødvendig for at udvikle tillid i det samfund, det tjener. Der er indført mekanismer for at sikre, at nøjagtige sikkerhedsoplysninger når ud til EU-offentligheden i tide. Involvering af centrale aktører, såsom patienter og sundhedspersonale, er indlejret i systemet, herunder gennem patientindberetning af formodede bivirkninger. Fremadrettet forventes et uddybet engagement, herunder med afholdelse af offentlige høringer i forbindelse med kritiske sikkerhedsproblemer.

Der arbejdes med den nødvendige infrastruktur for at understøtte videreudviklingen af systemet samt for at forenkle og strømline de eksisterende processer, hvor det er muligt, således at den regulatoriske byrde minimeres for alle interessenter. Levering af den medicinske litteraturovervågningstjeneste, af det nye EudraVigilance-system, af PSUR-arkivet og fuld udnyttelse af Artikel 57-EU-produkt databasen vil øge effektiviteten og optimere brugervenligheden for interessenterne. Der arbejdes fortsat på at færdiggøre udviklingen og gennemførelsen af andre systemer, såsom centraliseret ADR-indberetning gennem EudraVigilance-databasen. Igangværende forskning på området for regulatorisk videnskab, såsom forskning, der støttes gennem EU's rammeprogrammer for forskning, vil også understøtte fremtidige forbedringer.

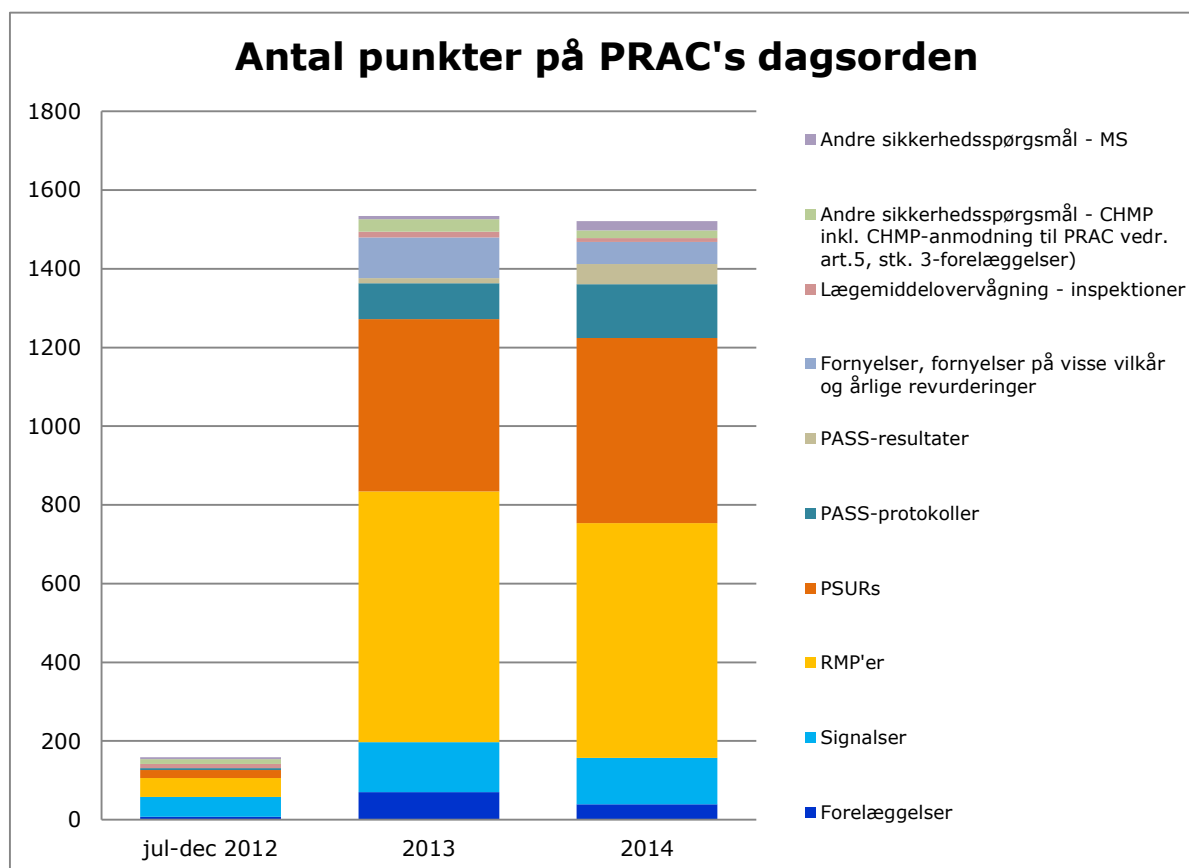
¹⁰ Farmakoepidemiologisk forskning i resultater af terapeutika gennemført af et europæisk konsortium, et projektinitiativ om innovative lægemidler, der er finansieret med både offentlige og private midler.

Forkortelser

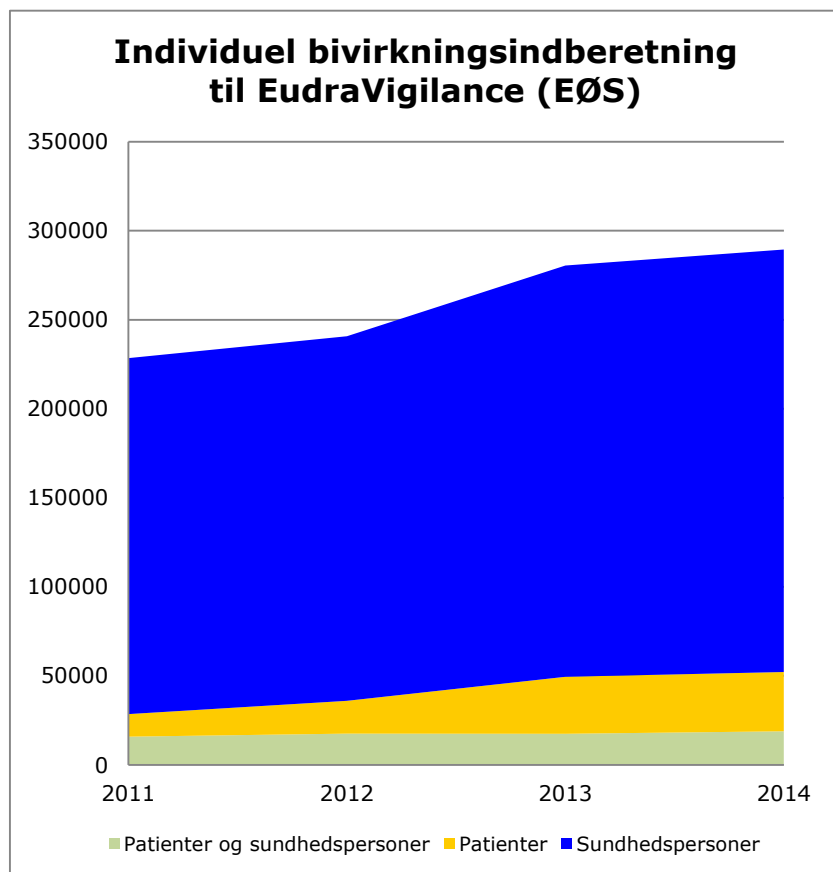
ADR	Bivirkning
CHMP	Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler
CMDh	Koordinationsgruppen for gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)
EØS	Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur
EU	Den Europæiske Union
EURD	Liste over EU-referencedatoer og hyppigheden af indsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger
ICSR	Individuel bivirkningsindberetning
PASS	Sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning)
PSUR	Periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning
RMP	Risikostyringsplan

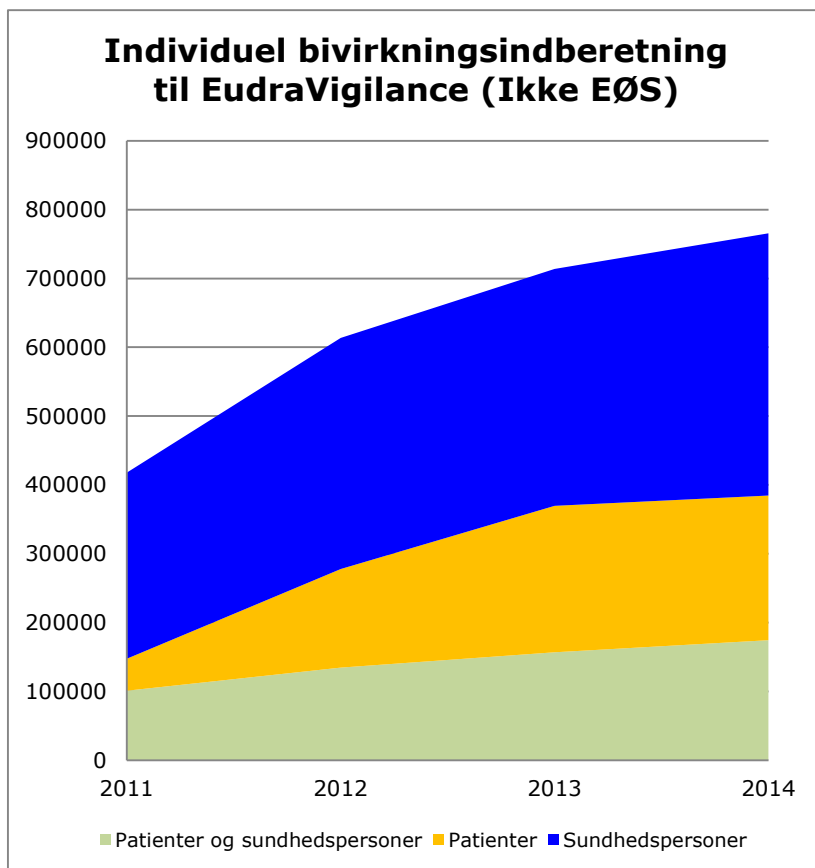
BILAG — figurer og tabeller

Figur 1: Antal punkter på Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågnings (PRAC) dagsorden for juli-december 2012, januar-december 2013 og januar-december 2014



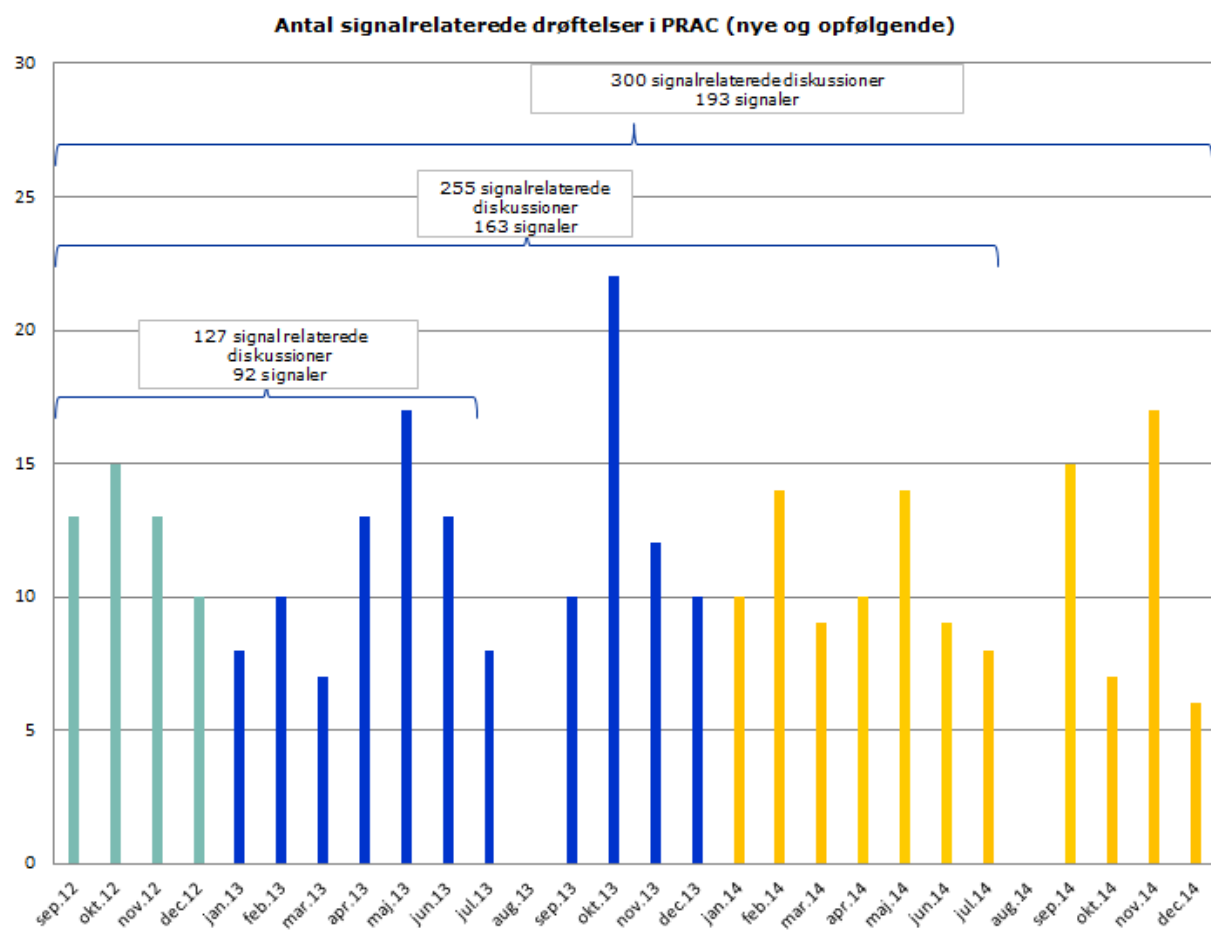
Figur 2 individuelle sikkerhedsindberetninger til EudraVigilance-databasen fra Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde eller ikke-EØS-lande 2011-2014



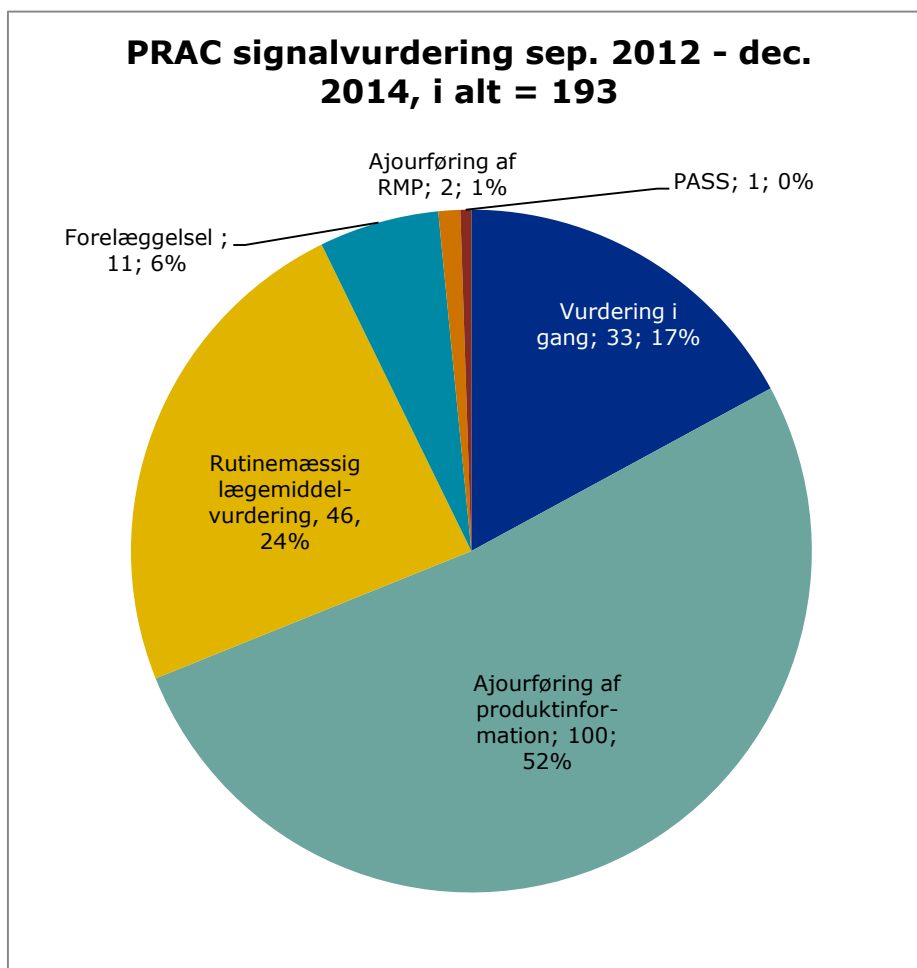


HCP'er - Sundhedspersonale

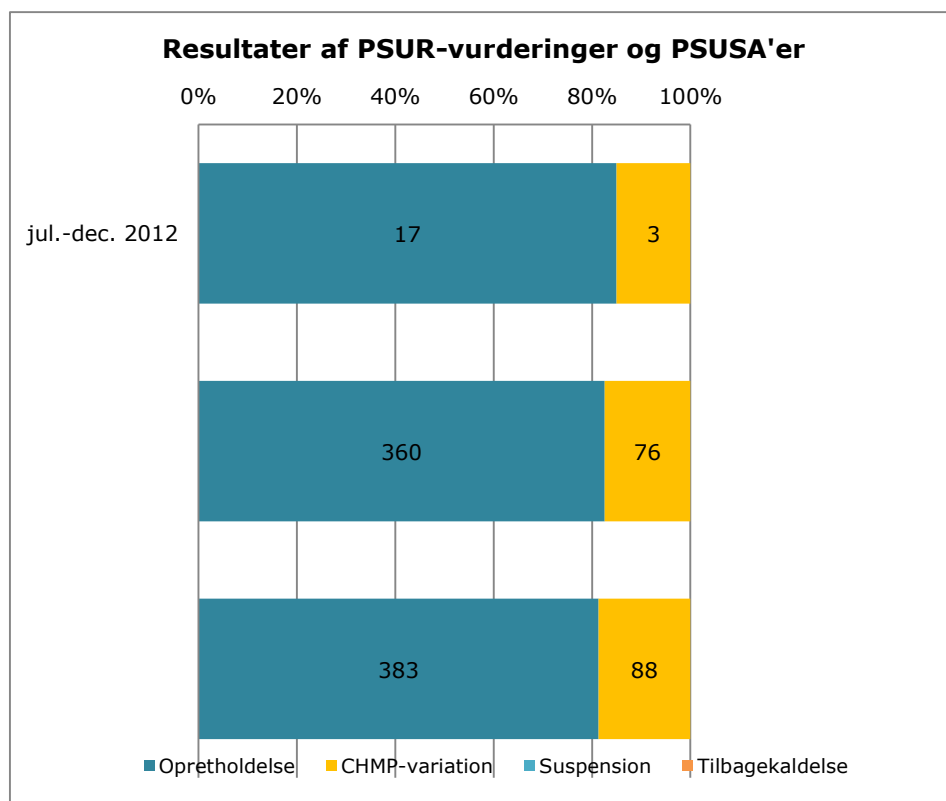
Figur 3: Antal signalrelaterede drøftelser, både indledende og opfølgende i Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), september 2012 til december 2014



Figur 4: Type af reguleringsmæssige indgreb efter signalvurdering fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), september 2012 til december 2014



Figur 5: Resultat af vurdering af periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), september 2012 til december 2014



PSUSA - bivirkningsovervågningsrapport - enkelt vurdering

Figur 6: Lægemiddelovervågningsrelaterede forelæggelser påbegyndt i 2012, 2013 og 2014

Procedure	Artikel	Påbegyndt	Udfald
2012			
Codein	31	Okt-12	V
Diclofenac	31	Okt-12	V
SABA (korttidsvirkende beta-agonister)	31	Nov-12	V,R
HES (Hydroxyethylstivelsesopløsninger)	31	Nov-12	V
Almitrin	31	Nov-12	R
Diacerein	31	Nov-12	V
2013			
Tredaptive, Trevallyn, Pelzont (nikotinsyre/laropiprant)	20	Jan-13	S
Tetrazepam	107i	Jan-13	S
Cyproteron, ethinylestradiol - DIANE 35 og andre lægemidler indeholdende cyproteronacetat 2 mg og ethinylestradiol 35 mikrogram	107i	Feb-13	V
Kombinerede hormonale præventionsmidler	31	Feb-13	V
Flupirtin	107i	Mar-13	V
Domperidon	31	Mar-13	V,R
Nicotinsyre og beslægtede stoffer - acipimox, xanthinolnicotinat	31	Mar-13	V
Kogenate Bayer/Helixat NexGen (octocog alfa)	20	Mar-13	V
Renin-angiotensin-systemvirkende midler (RAS)	31	Maj-13	V
Protelos/Osseor (strontiumranelat)	20	Maj-13	V
NUMETA G13%E, NUMETA G16% Emulsion til infusion og tilhørende navne (glucose, lipider, aminosyrer og elektrolytter)	107i	Jun-13	V,S
Zolpidem-holdige lægemidler	31	Jul-13	V
Hydroxyethylstivelsesholdige lægemidler (HES)	107i	Jul-13	V
Bromocriptin-holdige lægemidler	31	Sep-13	V
Valproat-relaterede stoffer	31	Okt-13	V
Iclusig (ponatinib)	20	Dec-13	V

2014			
Testosteron	31	Apr-14	V
Kodein mod hoste hos pædiatrisk population	31	Apr-14	V,R
Ambroxol/Bromhexin	31	Apr-14	V
Methadon	107i	Apr-14	V,S
Hydroxyzin	31	Maj-14	V
Corlenter og Procoralan (ivabradin)	20	Maj-14	V
Ibuprofen og dexibuprofen	31	Jun 14	V

Signaturforklaring:

Artikel 20-forelæggelser— vedrører kun centralt godkendte lægemidler

Artikel 107-forelæggelser — hasteforelæggelser i Unionens interesse

Artikel 31-forelæggelser — forelæggelser i Unionens interesse

V - variation af markedsføringstilladelsen

R - tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen

S - suspension af markedsføringstilladelsen