



KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER

Bruxelles, den 10.12.2008
KOM(2008) 665 endelig

2008/0260 (COD)

Forslag til

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV

**om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for
humanmedicinske lægemidler, for så vidt angår lægemiddelovervågning**

{SEK(2008) 2670}
{SEK(2008) 2671}

BEGRUNDELSE

1. BAGGRUNDEN FOR FORSLAGET

1.1. Begrundelse og formål

Lægemedler bidrager i betydelig grad til EU-borgernes sundhed. Opdagelse, udvikling og effektiv udnyttelse af lægemidler forbedrer livskvaliteten, forkorter den tid, der tilbringes på hospitaler, og redder menneskeliv. Der er dog også bivirkninger forbundet med lægemidler, og de udgør en stor folkesundhedsbyrde for Fællesskabet. Det anslås, at 5 % af alle hospitalsindlæggelser skyldes bivirkninger, at 5 % af alle hospitalspatienter lider under bivirkninger, og at bivirkninger er den femte mest almindelige dødsårsag på hospitaler.

Nogle bivirkninger påvises først, efter at et lægemiddel er blevet godkendt, og lægemidlers fuldstændige sikkerhedsprofil kendes først, når de er kommet på markedet. Af hensyn til beskyttelse af folkesundheden er det derfor nødvendigt med lægemiddelovervågningsregler for at forebygge, påvise og vurdere lægemidlers bivirkninger.

De hidtil vedtagne fællesskabsregler har bidraget væsentligt til opnåelsen af målsætningen om, at sikkerheden af lægemidler, der er godkendt til at blive bragt i omsætning på fællesskabsmarkedet, til stadighed overvåges. De indhentede erfaringer og Kommissionens vurdering af Fællesskabets system for lægemiddelovervågning har imidlertid tydeligt vist, at der er behov for nye foranstaltninger for at forbedre gennemførelsen af Fællesskabets regler om overvågning af humanmedicinske lægemidler.

Formålet med forslagene er derfor at styrke og rationalisere Fællesskabets system for overvågning af humanmedicinske lægemidler ved at ændre de to retsakter, der gælder på dette område, med det overordnede mål at forbedre beskyttelsen af folkesundheden, sikre et velfungerende indre marked og forenkle de gældende regler og procedurer. De specifikke målsætninger er at:

- præcisere de ansvarlige parters roller og ansvarsområder og deres forpligtelser i forbindelse hermed
- rationalisere EU's beslutningsproces på lægemiddelsikkerhedsområdet med henblik på vedtagelse af foranstaltninger, der gennemføres ens og fuldt ud for alle relevante lægemidler og i hele Fællesskabet for at undgå, at patienter udsættes for unødvendige risici
- styrke gennemsigtigheden og kommunikationen i forbindelse med lægemiddelsikkerhed for at øge patienters og sundhedspersoners forståelse af og tillid til lægemidlers sikkerhed og give vigtige advarsler større gennemslagskraft
- styrke virksomheders lægemiddelovervågningssystemer, så virksomheder får mulighed for konstant at forbedre deres systemer, samtidig med at den administrative byrde mindskes
- sikre en proaktiv og forholdsmæssig indsamling af data af høj kvalitet, der har relevans for lægemidlers sikkerhed, gennem risikostyring og struktureret dataindsamling i form af sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til

markedsføring, og rationaliserede individuelle bivirkningsindberetninger samt periodiske indberetninger af formodede bivirkninger

- inddrage de interesserede parter i lægemiddelovervågning bl.a. ved hjælp af direkte patientindberetning af formodede bivirkninger og patienters og sundhedspersoners deltagelse i beslutningstagningen
- forenkle de gældende fællesskabsprocedurer for lægemiddelovervågning med deraf følgende effektivitetsgevinst for både lægemiddelindustrien og de regulerende myndigheder.

1.2. Generel baggrund

Lægemiddelovervågning defineres som den videnskab og de aktiviteter, der ligger til grund for påvisning, vurdering, forståelse og forebyggelse af lægemidlers bivirkninger.

Siden 1965 har Fællesskabet haft lovgivning om overvågning af lægemidler. Indtil nu har der ikke været en systematisk gennemgang af Fællesskabets lovgivning om lægemiddelovervågning og dens funktion og virkning på folkesundheden. Derfor iværksatte Kommissionens tjenestegrene i 2004 en uvildig undersøgelse af, hvordan Fællesskabets lægemiddelovervågningssystem fungerer. Den uvildige rapport og en efterfølgende bred offentlig høring afslørede adskillige mangler.

1.3. Gældende bestemmelser på det område, som forslaget vedrører

Harmoniserede fællesskabsbestemmelser om overvågning af humanmedicinske lægemidler er fastsat i følgende retsakter:

- 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 lægemiddelagentur¹ for så vidt angår lægemidler, som Kommissionen har godkendt efter proceduren i nævnte forordning (den såkaldte "centraliserede procedure"), og
- Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler², for så vidt angår generelle bestemmelser om humanmedicinske lægemidler og specifikke bestemmelser om lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne.

Indholdsmæssigt er reglerne stort set ens, men der er visse divergenser, og flere bestemmelser forekommer i begge retsakter. Disse retsforskrifter bør rationaliseres og forenkles, således at alle generelle regler er fastsat i fællesskabskodeksen for humanmedicinske lægemidler (direktiv 2001/83/EF) med krydshenvisninger til de regler i forordningen, som omfatter den centraliserede procedure (forordning (EF) nr. 726/2004), med specifikke bestemmelser om centralt godkendte lægemidler i begrundede tilfælde.

¹ EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.

² EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

1.4. Overensstemmelse med andre EU-politikker og -mål

Forslagene er i tråd med det overordnede mål for Fællesskabets lovgivning om humanmedicinske lægemidler, nemlig at afskaffe forskelle mellem nationale bestemmelser for at sikre et velfungerende indre marked for disse lægemidler, samtidig med at der sikres et højt niveau for beskyttelse af menneskers og dyrs sundhed. De er samtidig i overensstemmelse med artikel 152, stk. 1, i traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, hvor det hedder, at der skal sikres et højt sundhedsbeskyttelsesniveau ved fastlæggelsen og gennemførelsen af alle Fællesskabets politikker og aktiviteter.

Forslagene er ligeledes i overensstemmelse med Kommissionens patientsikkerhedsinitiativ³ og Kommissionens indsats for at stimulere innovation i lægemiddelsektoren ved hjælp af det 7. rammeprogram i almindelighed og initiativet vedrørende innovative lægemidler⁴ i særdeleshed. Forslagene er også i overensstemmelse med Fællesskabets projekter, som har til formål at udvikle og validere anvendelsen af innovative informationsteknologiredskaber til påvisning af uønskede hændelser i forbindelse med lægemidler⁵.

2. HØRING AF INTERESSEREDE PARTER OG KONSEKVENSANALYSE

2.1. Høring af interesserede parter

Alle berørte parter (navnlig patienter og sundhedspersoner, medlemsstaternes kompetente myndigheder og industrien) er blevet hørt om forslaget. Der er anvendt diverse høringsmetoder: to internetbaserede offentlige høringer, særlige workshoper, spørgeskemaer og bilaterale møder.

Yderligere oplysninger om de gennemførte høringer findes i den konsekvensanalyse, der er vedlagt forslaget. De udførlige resultater af begge dele af høringen, herunder de enkelte svar, findes på:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance/pharmacovigilance_key.htm

2.2. Konsekvensanalyse

Nærmere oplysninger om konsekvensanalysen findes i arbejdsdokumentet fra Kommissionens tjenestegrene "konsekvensanalyse", der er vedlagt forslaget.

Konsekvensanalysen viser, at hvis man gennem en ændring af de eksisterende retlige rammer forbedrer klarheden, effektiviteten og kvaliteten af EU's lægemiddelovervågningssystem, vil man kunne opnå store forbedringer på folkesundhedsområdet og generelle omkostningsbesparelser inden for EU's lægemiddelsektor.

³ Se: http://ec.europa.eu/health/ph_overview/patient_safety/consultation_en.htm.

⁴ Se: http://imi.europa.eu/documents_en.html.

⁵ En række fællesskabsprojekter skal belyse, hvordan man kan forbedre lægemiddelovervågningen ved it-baseret analyse af oplysningerne i de elektroniske patientjournaler, herunder også projekter, der er samfinansieret under det syvende rammeprogram for forskning.

3. FORSLAGETS RETLIGE ASPEKTER

3.1. Resumé af forslagene

Forslagenes vigtigste elementer kan sammenfattes som følger:

Klare roller og ansvarsområder

Den nuværende lovgivning indeholder i flere tilfælde overlapninger eller uklar fordeling af ansvarsområderne på lægemiddelovervågningsområdet.

De involverede parter (medlemsstater, agenturet, indehavere af markedsføringstilladelser) **opgaver og ansvarsområder** i henhold til lovgivningen, tydeliggøres og kodificeres, og for alle, der beskæftiger sig med lægemiddelovervågning, indføres begrebet "god overvågningspraksis", og anvendelsesområdet for denne praksis fastlægges. Agenturets vigtigste opgaver på lægemiddelovervågningsområdet i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, bibeholdes generelt, men agenturets funktion som central koordinator af Fællesskabets lægemiddelovervågningsystem styrkes. Medlemsstaterne bør fortsat udgøre kernen i Fællesskabets lægemiddelovervågning, med øget samarbejde og bedre arbejdsdelingsmekanismer. Det præciseres også, hvilket ansvar indehaverne af markedsføringstilladelser har for lægemiddelovervågningen, navnlig med hensyn til omfanget af indehavernes forpligtelse til løbende at overvåge lægemidlers sikkerhed for at sikre, at alle tilgængelige oplysninger kommer til myndighedernes kendskab.

Under agenturet nedsættes et **nyt videnskabeligt udvalg med ansvar for lægemiddelovervågning**: Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning. Dette udvalg skal spille en vigtig rolle i forbindelse med Fællesskabets vurderinger af lægemiddelovervågningen, idet det både skal bistå agenturets Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler (som er ansvarligt for udarbejdelsen af agenturets udtalelser om kvalitet, sikkerhed og virkning af humanmedicinske lægemidler inden for rammerne af Fællesskabets procedurer), og medlemsstaternes koordinationsgruppe, der er nedsat ved direktiv 2001/83/EF (og inddraget i de nationale godkendelsesprocedurer).

Mandatet for koordinationsgruppen, som består af repræsentanter for medlemsstaterne og nedsat ved artikel 27 i direktiv 2001/83/EF, skal styrkes for at sikre et tættere samarbejde mellem medlemsstaterne på området for lægemiddelovervågning og forbedre arbejdsdelingen.

Fællesskabets procedure for vurdering af alvorlige sikkerhedsproblemer for lægemidler, der godkendes nationalt, strømlines ved hjælp af klare og bindende indledningskriterier for medlemsstaterne, regler til sikring af, at alle berørte lægemidler tages i betragtning, en vurderingsprocedure, som gennemføres af Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, og regler for den efterfølgende opfølgning for så vidt angår betingelserne i markedsføringstilladelserne med henblik på vedtagelse af harmoniserede foranstaltninger i hele Fællesskabet.

Åbenhed og kommunikation

Større gennemsigtighed og bedre kommunikation på området for lægemiddelsikkerhed bør øge patienters og sundhedspersoners forståelse af og tillid til lægemidlers sikkerhed og til lovgivningssystemet. Klart formulerede meddelelser, der er koordineret på EU-plan, om specifikke sikkerhedsrisici vil uden tvivl føre til mere sikker anvendelse af lægemidler.

En **udbygning af Eudravigilance-databasen**, som skal være det eneste sted for modtagelse af overvågningsoplysninger om humanmedicinske lægemidler, der er godkendt i Fællesskabet, vil give alle kompetente myndigheder mulighed for at modtage, få adgang til og dele oplysninger samtidig, og der bør derfor sørges for en passende adgang til Eudravigilance-databasen.

Kommunikation om sikkerhedsspørgsmål bør koordineres på fællesskabsplan, og der bør oprettes en europæisk webportal om lægemiddelsikkerhed. Der bør i lovgivningen fastsættes principper for kommunikation af større nye eller ændrede sikkerhedsspørgsmål. Agenturet bør koordinere medlemsstaternes kommunikation om sikkerhedsspørgsmål, der berører virksomme stoffer, der er godkendt i flere medlemsstater. Endvidere bør agenturet oprette og forvalte en europæisk webportal om lægemiddelsikkerhed, som skal være hovedplatformen for meddelelser om lægemiddelsikkerhed på EU-plan og indeholde link til de kompetente myndigheders webportaler i medlemsstaterne.

I **produktresuméet og indlægssedlen**, som ledsager alle lægemidler, der bringes i omsætning i Fællesskabet, skal der tilføjes et **nyt afsnit med "vigtigste oplysninger"**.

Indehaveren af markedsføringstilladelsens lægemiddelovervågningsforpligtelser

I henhold til den nuværende lovgivning skal ansøgninger om markedsføringstilladelser indeholde en detaljeret beskrivelse af lægemiddelovervågningsystemet, som regelmæssigt skal ajourføres for hver enkelt markedsføringstilladelse. Forslagene forenkler de gældende krav.

"Master file for lægemiddelovervågningsystemet". I ansøgninger om markedsføringstilladelser bør kun medtages lægemiddelovervågningssystemets nøgleelementer, dette opvejes af kravet om, at virksomhederne skal føre en detaljeret dokumentation på stedet.

Planlægning af risikostyring og ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser

Rationalisering af risikostyringsplanlægningen bør sikre, at sikkerhedsevalueringen af lægemidler er prospektiv (dvs. baseret på risikostyringsplanlægning), og at sikkerhedsundersøgelser af høj kvalitet og ikke-reklamemæssig karakter gennemføres, når sikkerhedshensyn begrundet det.

I henhold til gældende bestemmelser kan ansøgere om en markedsføringstilladelse etablere et **risikostyringssystem for specifikke lægemidler**, hvis det findes hensigtsmæssigt, og der findes intet eksplicit retsgrundlag for, at de kompetente myndigheder kan kræve det. Ifølge forslagene skal der foreligge et risikostyringssystem for hvert enkelt lægemiddel, der skal nygodkendes i Fællesskabet (eller for eksisterende lægemidler i tilfælde af sikkerhedsspørgsmål). Systemet skal stå i forhold til de identificerede risici, de potentielle risici og behovet for supplerende oplysninger om lægemidlet.

Harmoniserede vejledende principper og en procedure for overvågning af ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser, der er gennemført, efter at der er givet tilladelse til markedsføring (dvs. sikkerhedsundersøgelser af godkendte produkter, der ikke er kliniske forsøg), navnlig for at sikre, at de er ikke-reklamemæssige, og opfølgning af alle sikkerhedsdata, der er fremkommet i forbindelse med sådanne undersøgelser.

Indberetninger af tilfælde af bivirkninger

De nuværende indberetningsregler gælder for alle lægemidler, uanset deres kendte risici, og indberetningerne forelægges flere forskellige myndigheder, hvis et lægemiddel er godkendt i flere medlemsstater, hvilket fører til overlappende vurderinger, da der ikke findes nogen bestemmelser om, at vurderingerne skal samles i grupper alt efter, hvilket lægemiddel eller stof det drejer sig om. Ved begrebet bivirkninger forstås almindeligvis sekundære virkninger ved normal forskriftsmæssig brug af lægemidler, mens andre sekundære virkninger (som f.eks. skyldes medicineringsfejl eller overdosis) ikke nødvendigvis indberettes. Forslagene skulle gerne sikre, at indberetningerne står i rimeligt forhold til risiciene, at patienterne gives mulighed for at indberette bivirkninger, og at overdosis og medicineringsfejl indberettes.

Forenklet indberetning af bivirkninger. En betydelig forenkling af indberetningsreglerne foreslås indført ved, at indehaverne af markedsføringstilladelser og medlemsstaterne indberetter alle oplysninger om bivirkninger direkte til Eudravigilance-databasen. Som følge af denne nye indberetningsordning vil det ikke længere være nødvendigt med forskellige indberetningsregler for lægemidler, der er godkendt efter den centraliserede procedure, og lægemidler, der er godkendt i medlemsstaterne.

Agenturets overvågning af videnskabelig litteratur. Agenturet skal påtage sig en ny opgave, idet det skal overvåge udvalgt videnskabelig litteratur og lægge indberetninger om tilfælde af bivirkninger ind i Eudravigilance-databasen.

Medicineringsfejl, som medfører bivirkninger, bør indberettes til de kompetente lægemiddelmyndigheder. Definitionen på bivirkninger bør præciseres, således at det klart fremgår, at virksomheder skal indberette medicineringsfejl, der medfører bivirkninger, til de kompetente lægemiddelmyndigheder, så det sikres, at alle relevante myndigheder i medlemsstaterne udveksler data (herunder lægemiddelmyndighederne og andre myndigheder for patientsikkerhed).

Retsgrundlaget for patienters indberetning af formodede bivirkninger, skal tydeliggøres.

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og andre sikkerhedsrelaterede vurderinger

I øjeblikket er de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger udformet som tabeller med oplysninger om bivirkninger, som - i lighed med indberetningerne om bivirkninger - forelægges for alle lægemidler. Da der ikke findes bestemmelser om, at lægemidler eller stoffer kan samles i grupper med henblik på forelæggelse eller vurdering, opstår der overlapninger. Den nuværende lovgivning indeholder ikke detaljerede bestemmelser om opdatering af produktinformationer på grundlag af disse vurderinger. Forslagene forenkler industriens periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og gør dem proportionale med viden om lægemidlets sikkerhed/risiko, indfører mekanismer for arbejdsdeling i forbindelse med vurderingerne, hvor Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning i alle tilfælde spiller en fremtrædende rolle og sikrer ved hjælp af klare procedurer en hurtigere opdatering af produktresuméet.

Da alle data om bivirkninger skal indsendes direkte til Eudravigilance-databasen, vil **de periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger** ikke indeholde en detaljeret gennemgang af individuelle bivirkningsindberetninger, men derimod en analyse af forholdet mellem fordele og ulemper ved et lægemiddel. Desuden gøres **kravene om periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger proportionale med de risici**, som er forbundet med

lægemidlerne, og rutinemæssige indberetninger er ikke længere nødvendige for lavrisikomidler eller overlappende indberetninger (med mulighed for at anmode om indberetninger på ad hoc-basis).

Det fastsættes udtrykkeligt, at der skal gennemføres **en lovgivningsmæssig opfølgning af vurderingerne af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger** for at sikre en klar sammenhæng mellem evalueringer som led i lægemiddelovervågningen og gennemgang og ajourføring af markedsføringstilladelser, der er godkendt i Fællesskabet.

Forslagene skaber **en ramme for de kompetente myndigheders fælles anvendelse af ressourcer i forbindelse med vurdering og opfølgning af de periodiske, opdaterede sikkerhedsopdateringer**, med betydelig inddragelse af agenturets Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning. Der indføres en enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, herunder også for alle lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof. For yderligere at øge systemets effektivitet vil der også blive foretaget én enkelt vurdering i forbindelse med overvågnings spørgsmål, der angår lægemidler, som er godkendt af medlemsstaterne, og lægemidler, der er godkendt af Kommissionen.

3.2. Retsgrundlag

Forslaget er baseret på EF-traktatens artikel 95. Artikel 95, i forbindelse med hvilken den fælles beslutningsprocedure i artikel 251 skal anvendes, er retsgrundlaget for at opfylde de mål, der er fastsat i traktatens artikel 14, herunder fri bevægelighed for varer (artikel 14, stk. 2) og dermed humanmedicinske lægemidler.

Alle bestemmelser vedrørende lægemidler skal have beskyttelse af folkesundheden som hovedformål. Efter Amsterdamtraktatens ikrafttræden er artikel 95 retsgrundlaget for Fællesskabets lovgivning om humanmedicinske lægemidler, herunder direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004⁶. Forskellene mellem medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om lægemidler er nemlig en hindring for samhandelen inden for Fællesskabet, og de har dermed en direkte virkning på den måde, hvorpå det indre marked fungerer. Det er derfor berettiget på fællesskabsplan at fremme udviklingen og godkendelsen af lægemidler for at forebygge eller fjerne disse hindringer.

3.3. Subsidiaritetsprincippet

Fællesskabsregler vedrørende lægemiddelovervågning sikrer den bedste beskyttelse af folkesundheden efter samme standarder i hele Fællesskabet. Medlemsstaternes divergerende foranstaltninger forhindrer fuldstændig deling af sikkerhedsdata og øger de kompetente myndigheders og industriens administrative byrde. Manglende koordinering hindrer medlemsstaterne i at få adgang til den bedst mulige videnskabelige og lægelige ekspertise til evaluering af lægemidlers sikkerhed og til risikominimering.

Konsekvensanalysen viser, at den løbende indsats for at forbedre Fællesskabets lægemiddelovervågningssystem gennem bedre gennemførelse af de nuværende retlige rammer ganske vist fører til reelle forbedringer af systemet, men det er ikke tilstrækkeligt til at

⁶ Forordning (EF) nr. 726/2004 er også baseret på artikel 152, stk. 4, litra b), for så vidt angår bestemmelser vedrørende veterinærlægemidler, som falder uden for nærværende forslags anvendelsesområde.

tilvejebringe de radikale forbedringer, der er nødvendige for at mindske de negative konsekvenser, som bivirkninger har for folkesundheden.

3.4. Proportionalitetsprincippet

Forslaget er omhyggeligt blevet udformet i tæt dialog med interesserede parter, navnlig dem, som pålægges direkte forpligtelser som følge af bestemmelserne, for at opnå en bedre beskyttelse af folkesundheden, uden at bestemte aktører pålægges unødvendige reguleringsmæssige byrder. Forslaget bygger på eksisterende strukturer (bl.a. Det Europæiske Lægemiddelagentur og medlemsstaternes kompetente myndigheder), procedurer (bl.a. de eksisterende procedurer for indberetning og forelæggelse), ressourcer (bl.a. Fællesskabets eksisterende lægemiddelovervågningsdatabase) og praksis (bl.a. arbejdsdeling mellem medlemsstaterne). Forslaget tilstræber at maksimere effektiviteten af processen og kvaliteten af de indsamlede data og de trufne beslutninger, således at folkesundheden fremmes mest muligt. Ved at gøre Fællesskabets lægemiddelovervågningssystem mere effektivt vil forslaget frigøre ressourcer, der i øjeblikket bruges til at opfylde overlappende og komplicerede administrative krav. Disse ressourcer kan i stedet anvendes til aktiviteter, der direkte fremmer og beskytter folkesundheden, herunder bedre kommunikation om fordele og risici ved lægemidler.

Forslaget går ikke ud over, hvad der er nødvendigt for at nå målet, dvs. at styrke og rationalisere Fællesskabets lægemiddelovervågningssystem. Konsekvensanalysen viser, at industrien kan opnå omkostningsbesparelser, mens det for de regulerende myndigheder (de kompetente myndigheder i medlemsstaterne og agenturet) vil betyde omkostningsstigninger, som vil blive dækket af gebyrer fra industrien. Omkostningsstigningen er beskeden sammenlignet med de forventede besparelser for samfundet i form af bl.a. færre hospitalsindlæggelser og kortere hospitalsophold som følge af bivirkninger ved lægemidler.

3.5. Reguleringsmiddel/reguleringsform

Forslaget har til formål at ændre de eksisterende bestemmelser om humanmedicinske lægemidler i forordning (EF) nr. 726/2004 og i direktiv 2001/83/EF, og en ændringsforordning og et ændringsdirektiv vil derfor være de mest velegnede retsakttyper.

4. BUDGETMÆSSIGE KONSEKVENSER

Forslaget har ingen virkninger for Fællesskabets budget.

5. YDERLIGERE OPLYSNINGER

5.1. Forenkling

Dette initiativ har referencenummer 2008/ENTR/003. Det indgår i Kommissionens lovgivnings- og arbejdsprogram for 2008, bilag 1 (strategiske og prioriterede initiativer)⁷.

Forslagene indeholder centrale elementer til forenkling af Fællesskabets lægemiddelovervågningssystem, herunder: tættere samarbejde mellem myndighederne,

⁷ http://ec.europa.eu/atwork/programmes/docs/clwp2008_da.pdf (se side 20).

hvilket vil give bedre udnyttelse af den foreliggende ekspertise, arbejdsdeling og en styrkelse af den rolle, som medlemsstaternes koordinationsgruppe spiller, for at opnå en mere effektiv udnyttelse af knappe ressourcer og reducere dobbeltarbejde, forenklede procedurer for indberetning af bivirkninger og for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, og den master file for lægemiddelovervågningsystemet, som indehaveren af markedsføringstilladelsen skal føre.

5.2. Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde

Den foreslåede retsakt er af relevans for EØS.

Forslag til

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV

om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler, for så vidt angår lægemiddelovervågning

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR -

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, særlig artikel 95,

under henvisning til forslag fra Kommissionen⁸,

under henvisning til udtalelse fra Det Europæiske Økonomiske og Sociale Udvalg⁹,

efter proceduren i traktatens artikel 251¹⁰, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) I Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler¹¹ fastlægges harmoniserede bestemmelser for godkendelse og overvågning af lægemidler i Fællesskabet.
- (2) Af hensyn til beskyttelse af folkesundheden er det nødvendigt med regler for lægemiddelovervågning for at kunne påvise, vurdere og forebygge bivirkninger ved lægemidler, der bringes i omsætning i Fællesskabet, idet lægemidlers fuldstændige sikkerhedsprofil først kendes, efter de er kommet på markedet.
- (3) De indhentede erfaringer og Kommissionens vurdering af Fællesskabets system for lægemiddelovervågning har tydeligt vist, at der er behov for foranstaltninger for at forbedre gennemførelsen af Fællesskabets regler om overvågning af humanmedicinske lægemidler.
- (4) Det bør holdes for øje, at alle bestemmelser vedrørende lægemidler bør have beskyttelse af folkesundheden som hovedformål, og dette mål bør nås ved hjælp af midler, der ikke hæmmer den frie bevægelighed for sikre lægemidler i Fællesskabet. Evalueringen af Fællesskabets system for overvågning af lægemidler har vist, at medlemsstaternes divergerende foranstaltninger vedrørende lægemidlers sikkerhed skaber hindringer for lægemidlers frie bevægelighed. For at kunne forebygge eller

⁸ EUT C [...] af [...], s. [...].

⁹ EUT C [...] af [...], s. [...].

¹⁰ EUT C [...] af [...], s. [...].

¹¹ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

fjerne disse hindringer bør de eksisterende bestemmelser om lægemiddelovervågning på fællesskabsplan styrkes og præciseres.

- (5) Af klarhedshensyn bør definitionen af bivirkninger ændres, så det sikres, at den ikke kun omfatter skadelige og utilsigtede virkninger, som indtræder ved normale doser af et godkendt lægemiddel, men også medicineringsfejl og anvendelse af lægemidlet, som ikke er i overensstemmelse med produktresuméet, herunder forkert brug og misbrug af lægemidlet.
- (6) Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør oprette et system for overvågning af lægemidler for at sikre overvågningen af et eller flere af vedkommendes godkendte lægemidler, og der skal ske en registrering i en master file for lægemiddelovervågning, som til stadighed skal være tilgængelig med henblik på kontrol. Den kompetente myndighed bør varetage tilsynet med disse systemer. Sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelse bør der derfor indsendes en oversigt over systemet for lægemiddelovervågning med en reference til det sted, hvor master filen for lægemiddelovervågning for de pågældende lægemidler findes og kan kontrolleres.
- (7) Den planlægning af lægemiddelovervågningen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre for hvert enkelt lægemiddel, bør finde sted inden for rammerne af et risikostyringssystem og stå i forhold til de identificerede risici, potentielle risici og behovet for supplerende oplysninger om lægemidlet. Det bør også fastsættes, at alle centrale foranstaltninger i et risikostyringssystem medtages som betingelser for tilladelse til markedsføring.
- (8) For at sikre indsamlingen af alle nødvendige supplerende data om sikkerheden af godkendte lægemidler bør de kompetente myndigheder have beføjelse til på tidspunktet for udstedelse af markedsføringstilladelsen eller senere at kræve gennemførelse af sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, og dette krav bør medtages som en betingelse for tilladelse til markedsføring.
- (9) Hvis et lægemiddel godkendes på betingelse af, at der gennemføres en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, eller hvis der er visse betingelser og restriktioner med hensyn til sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, bør det overvåges intenst på markedet. Patienter og sundhedspersoner bør tilskyndes til at indberette alle formodede bivirkninger ved sådanne lægemidler, og en offentlig tilgængelig liste over disse lægemidler bør ajourføres af Det Europæiske Lægemiddelagentur, som er oprettet ved Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af humanmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur¹² (i det følgende benævnt "agenturet").
- (10) For at gøre det nemt for sundhedspersoner og patienter at finde de mest relevante oplysninger om de lægemidler, de anvender, bør produktresuméet og indlægssedlen indeholde en koncis sammenfatning af de vigtigste oplysninger om lægemidlet og oplysninger om, hvordan man minimerer risiciene og opnår de størst mulige fordele af lægemidlet.

¹² EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.

- (11) Erfaringen har vist, at det ansvar for overvågning af godkendte lægemidler, som påhviler indehavere af markedsføringstilladelser, bør præciseres. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør være ansvarlig for løbende at overvåge sine lægemidlers sikkerhed, informere myndighederne om enhver ændring, som kan have en indflydelse på markedsføringstilladelsen, og sikre, at produktinformationen er ajourført. Eftersom lægemidler kan anvendes på andre betingelser end de i markedsføringstilladelsen anførte, bør dette ansvar omfatte fremlæggelse af alle tilgængelige oplysninger, herunder resultaterne af kliniske forsøg eller andre undersøgelser, samt indberetning af en anvendelse af lægemidlet, som ikke er i overensstemmelse med produktresuméet. Det bør ligeledes sikres, at der i forbindelse med fornyelse af markedsføringstilladelser tages hensyn til alle relevante oplysninger, der er indsamlet om lægemidlets sikkerhed.
- (12) For at sikre et tæt samarbejde mellem medlemsstaterne på området for lægemiddelovervågning bør mandatet for den koordinationsgruppe, der er nedsat ved artikel 27 i direktiv 2001/83/EF, udvides, således at det også omfatter spørgsmål vedrørende overvågning af alle lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne. For at være i stand til at udføre sine nye opgaver bør koordinationsgruppen yderligere styrkes gennem vedtagelse af klare regler for krav til medlemmernes sagkundskaber, vedtagelse af udtalelser, gennemsigtighed, medlemmernes uafhængighed og tavshedspligt og behovet for samarbejde mellem Fællesskabet og de nationale organer.
- (13) For at sikre det samme høje faglige niveau i forbindelse med beslutninger om lægemiddelovervågning, der træffes på både fællesskabsplan og nationalt plan, bør koordinationsgruppen ved udførelsen af sine opgaver inden for lægemiddelovervågning kunne søge rådgivning hos agenturets Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning.
- (14) For at undgå dobbeltarbejde bør koordinationsgruppen ved vurderinger af overvågning af lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, kun vedtage én udtalelse. Hvis koordinationsgruppen er nået til enighed, bør dette være tilstrækkeligt til, at lægemiddelovervågningsforanstaltningerne kan gennemføres i hele Fællesskabet. Hvis koordinationsgruppen ikke er nået til enighed, bør Kommissionen have beføjelse til at vedtage en beslutning rettet til medlemsstaterne.
- (15) Der vil også kun blive foretaget én vurdering for så vidt angår overvågningsspørgsmål, der vedrører lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne, og lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004. I sådanne tilfælde bør Kommissionen vedtage harmoniserede foranstaltninger for alle berørte lægemidler på grundlag af en fællesskabsvurdering.
- (16) Medlemsstaterne bør oprette et system til overvågning af lægemidler med henblik på indsamling af oplysninger, der er nyttige for lægemiddelovervågningen, herunder oplysninger om formodede bivirkninger, forkert brug, misbrug og medicineringsfejl, og sikre dets kvalitet gennem opfølgning af tilfælde af formodede bivirkninger.
- (17) For yderligere at forbedre koordineringen af medlemsstaternes ressourcer bør medlemsstaterne have mulighed for at delegerede nogle af deres overvågningsopgaver til andre medlemsstater.
- (18) For at forenkle indberetningen af formodede bivirkninger bør indehavere af markedsføringstilladelser og medlemsstaterne kun indberette disse bivirkninger til

Fællesskabets lægemiddelovervågningsdatabase og edb-netværk, jf. artikel 57, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 726/2004 (i det følgende benævnt "Eudravigilance-databasen").

- (19) For at skabe større åbenhed om lægemiddelovervågningsprocessen bør medlemsstaterne oprette og forvalte webportaler om lægemiddelsikkerhed. Med henblik herpå bør indehavere af markedsføringstilladelser på forhånd informere myndighederne om sikkerhedsmeddelelser, og myndighederne bør informere hinanden.
- (20) Fællesskabsbestemmelser om lægemiddelovervågning bør også i fremtiden støtte sig til den afgørende rolle for overvågning af lægemiddelsikkerheden, som sundhedspersoner spiller, og bør tage hensyn til det forhold, at også patienter også kan være med til at indberette bivirkninger. Det bør derfor være nemmere for sundhedspersoner og patienter at indberette formodede bivirkninger ved lægemidler, og der bør til det formål stilles en række metoder for indberetning til rådighed.
- (21) Da alle data om bivirkninger skal indsendes direkte til Eudravigilance-databasen, bør de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger ændres, således at de indeholder en analyse af forholdet mellem fordele og ulemper ved et lægemiddel snarere end en detaljeret gennemgang af individuelle bivirkningsindberetninger.
- (22) Kravene om periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger bør være proportionale med de risici, som er forbundet med lægemidlerne. Periodiske, opdaterede sikkerhedsrapporter bør derfor kædes sammen med risikostyringssystemet for nygodkendte lægemidler, og rutinemæssig indberetning bør ikke være nødvendig for generiske lægemidler, almindelig anerkendt anvendelse, informeret samtykke, eller plantelægemidler registreret til brug som homøopatiske lægemidler eller til traditionel anvendelse. Af hensyn til folkesundheden bør myndighederne imidlertid foreskrive periodiske, opdaterede sikkerhedsrapporter for sådanne lægemidler, når der er behov for at vurdere deres risiko eller undersøge, om produktinformationen er fyldestgørende.
- (23) Der er behov for at øge de kompetente myndigheders fælles udnyttelse af ressourcer i forbindelse med vurderingen af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger. Der bør fastsættes bestemmelser om, at der for lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, kun skal forelægges én enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsopdateringer. Der bør endvidere fastsættes procedurer, således at der for alle lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof eller den samme sammensætning af virksomme stoffer, fastsættes samme fremlæggelseshyppighed og -datoer for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger
- (24) Efter at der er foretaget én enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, bør alle deraf følgende foranstaltninger med hensyn til bevarelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser vedtages efter en fællesskabsprocedure, der fører til et harmoniseret resultat.
- (25) Medlemsstaterne bør automatisk forelægge bestemte spørgsmål vedrørende lægemidlers sikkerhed for agenturet, hvilket fører til en fællesskabsvurdering af spørgsmålet. Der bør med henblik på vedtagelse af harmoniserede foranstaltninger i

hele Fællesskabet derfor fastsættes regler til sikring af, at Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning gennemfører en vurderingsprocedure, og regler for den efterfølgende opfølgning for så vidt angår betingelserne i markedsføringstilladelserne. Da denne procedure indledes på grundlag af et sæt bindende kriterier, bør den have forrang for andre procedurer, som også ville kunne anvendes til behandling af sikkerhedsspørgsmål, f.eks. procedurerne i artikel 31 og 36 i direktiv 2001/83/EF.

- (26) Det er nødvendigt at indføre harmoniserede vejledende principper og lovbestemt overvågning af ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser, som indledes, forvaltes eller finansieres af indehaveren af markedsføringstilladelsen og indebærer indsamling af data fra patienter eller sundhedspersoner, og som derfor ikke er omfattet af direktiv Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug¹³. De nationale kompetente myndigheder bør være ansvarlige for overvågningen af undersøgelser, der kun gennemføres i én medlemsstat, og Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning er ansvarlig for undersøgelser, der gennemføres i flere medlemsstater. Der bør også fastsættes bestemmelser om eventuel opfølgning for så vidt angår betingelserne i markedsføringstilladelserne med henblik på vedtagelse af harmoniserede foranstaltninger i Fællesskabet.
- (27) For at håndhæve bestemmelserne vedrørende lægemiddelovervågning bør medlemsstaterne sikre, at indehavere af markedsføringstilladelser, der ikke overholder lægemiddelovervågningsbetingelserne, pålægges sanktioner, der er effektive, står i rimeligt forhold til overtrædelsernes grovhed og har afskrækkende virkning.
- (28) Af hensyn til beskyttelse af folkesundheden bør aktiviteterne i forbindelse med de nationale kompetente myndigheders lægemiddelovervågning sikres tilstrækkelig finansiering. Det bør være muligt at sikre tilstrækkelig finansiering af lægemiddelovervågningsaktiviteter gennem opkrævning af gebyrer. Forvaltningen af disse indsamlede midler bør dog til stadighed kontrolleres af de nationale kompetente myndigheder for at sikre deres uafhængighed.
- (29) Medlemsstaterne bør have mulighed for på visse betingelser at fravige visse bestemmelser vedrørende etikettering og pakning i direktiv 2001/83/EF for at kunne imødegå alvorlige problemer vedrørende udbuddet i forbindelse med en mulig mangel på godkendte lægemidler eller på markedsførte lægemidler eller knaphed herpå.
- (30) Målet med dette direktiv, nemlig at forbedre sikkerheden af de lægemidler, der bringes i omsætning i Fællesskabet, på en harmoniseret måde i alle medlemsstater, kan ikke i tilstrækkelig grad opfyldes af medlemsstaterne, og kan derfor bedre gennemføres på fællesskabsplan; Fællesskabet kan derfor træffe foranstaltninger i overensstemmelse med subsidiaritetsprincippet, jf. traktatens artikel 5. I overensstemmelse med proportionalitetsprincippet, jf. nævnte artikel, går dette direktiv ikke ud over, hvad der er nødvendigt for at nå disse mål.
- (31) Bestemmelserne om overvågning af humanmedicinske lægemidler i direktiv 2001/83/EF udgør specifikke bestemmelser som omhandlet i Europa-Parlamentets og

¹³ EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.

Rådets forordning 765/2008 om kravene til akkreditering og markedsovervågning i forbindelse med markedsføring af produkter og om ophævelse af Rådets forordning (EØF) nr. 339/93¹⁴.

(32) Direktiv 2001/83/EF bør derfor ændres i overensstemmelse hermed -

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1
Ændringer af direktiv 2001/83/EF

I direktiv 2001/83/EF foretages følgende ændringer:

1) I artikel 1 foretages følgende ændringer:

a) Nr. 11) affattes således:

"11) Bivirkning: en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel."

b) Nr. 14) affattes således:

"14) Formodet bivirkning: en bivirkning, for hvilken en årsagssammenhæng mellem hændelsen og lægemidlet ikke kan udelukkes."

c) Nr. 15) affattes således:

"15) Sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring: undersøgelse med et godkendt lægemiddel, som gennemføres med henblik på at identificere eller kvantificere en sikkerhedsrisiko, bekræfte et lægemiddels sikkerhedsprofil eller måle effektiviteten af risikostyringsforanstaltningerne."

d) Som nr. 28b), 28c) og 28d) indsættes:

"28b) Risikostyringssystem: en række aktiviteter og indgreb til lægemiddelovervågning, der har til formål at identificere, karakterisere, forebygge eller minimere risiciene ved lægemidler, herunder vurdering af indgrebenes virkning.

28c) Lægemiddelovervågningssystem: et system, som indehavere af markedsføringstilladelser og medlemsstaterne anvender til at varetage de opgaver og det ansvar, der er omhandlet i afsnit IX, og som tager sigte på at overvåge sikkerheden af godkendte lægemidler og påvise ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

28d) Master file for lægemiddelovervågningssystemet: en detaljeret beskrivelse af det lægemiddelovervågningssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen anvender i forbindelse med et eller flere godkendte lægemidler."

2) Artikel 8, stk. 3 ændres således:

¹⁴ EUT L 218 af 13.8.2008, s. 30.

a) Litra ia) affattes således:

"ia) en sammenfatning af ansøgerens lægemiddelovervågningssystem, som indeholder følgende elementer:

- dokumentation for, at ansøgeren råder over en sagkyndig person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågningen
- navnet på den medlemsstat, hvor den sagkyndige person er bosiddende
- den sagkyndige persons kontaktoplysninger
- en af ansøgeren underskrevet erklæring om, at vedkommende har de nødvendige midler til at varetage de opgaver og det ansvar, der er omhandlet i afsnit IX
- en henvisning til det websted, hvor master filen for lægemiddelovervågningssystemet findes".

b) Følgende indsættes som litra iaa):

"iaa) en detaljeret beskrivelse af det risikostyringssystem, som ansøgeren vil indføre for det pågældende lægemiddel".

c) Litra l) affattes således:

"l) genparten af følgende:

- tilladelse til markedsføring af lægemidlet i en anden medlemsstat, herunder en sammenfatning af oplysningerne i de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning og bivirkningsrapporterne, eller i et tredjeland sammen med en liste over de medlemsstater, hvor en ansøgning om tilladelse, der er indgivet i overensstemmelse med nærværende direktiv, er til behandling
- produktresuméet, som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 11 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 21. Genpart af indlægssedlen, som foreslået i henhold til artikel 59 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 61
- nærmere oplysninger om eventuelle afgørelser om nægtelse af tilladelse, det være sig i Fællesskabet eller i et tredjeland, og begrundelserne for disse."

d) Litra n) udgår.

e) Følgende afsnit indsættes:

"Det risikostyringssystem, der er omhandlet i første afsnit, litra iaa), skal stå i forhold til de identificerede risici og de potentielle risici ved lægemidlet og behovet for sikkerhedsdata, efter at der er givet tilladelse til markedsføring.

De oplysninger, der er omhandlet i første afsnit, litra l), ajourføres regelmæssigt."

3) I artikel 11 foretages følgende ændringer:

a) Følgende indsættes som nr. 3a):

"3a) et resumé af de vigtigste oplysninger, som er nødvendige for en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet".

b) Følgende afsnit indsættes:

"For så vidt angår første afsnit, nr. 3a), skal resuméet for de lægemidler, som er anført på den liste, der er omhandlet i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004, indeholde følgende oplysning: "Dette lægemiddel er under nøje overvågning. Alle formodede bivirkninger indberettes til <den nationale kompetente myndigheds navn og webadresse>."

4) Artikel 16g, stk. 1, affattes således:

"1. Artikel 3, stk. 1 og 2, artikel 4, stk. 4, artikel 6, stk. 1, artikel 12, artikel 17, stk. 1, artikel 19, 20, 23, 24, 25, 40-52, 70-85, 101-108b, artikel 111, stk. 1 og 3, artikel 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, artikel 126, stk. 2, og artikel 127 i dette direktiv samt Kommissionens direktiv 2003/94/EF(*) finder tilsvarende anvendelse på registrering som traditionelt anvendt lægemiddel i henhold til dette kapitel.

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

5) I artikel 17 foretages følgende ændringer:

a) I stk. 1, andet afsnit, erstattes tallet "27" med tallet "28".

b) I stk. 2 erstattes tallet "27" med tallet "28".

6) I artikel 18 erstattes tallet "27" med tallet "28".

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

"3. Den nationale kompetente myndighed gør straks markedsføringstilladelsen tilgængelig for offentligheden sammen med et produktresumé og alle de betingelser, der er fastsat i overensstemmelse med artikel 21a, 22 og 22a, sammen med frister for opfyldelse af betingelserne for hvert af de lægemidler, den har godkendt.

4. Den nationale kompetente myndighed udarbejder en evalueringsrapport og bemærkninger til ansøgningsmaterialet, for så vidt angår resultaterne af de farmaceutiske, prækliniske og kliniske undersøgelser og risikostyringssystemet og lægemiddelovervågningssystemet vedrørende det pågældende lægemiddel. Evalueringsrapporten ajourføres, når der foreligger nye oplysninger af betydning for evalueringen af lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning.

Den nationale kompetente myndighed gør straks evalueringsrapporten samt begrundelsen for dens bemærkninger tilgængelig for offentligheden efter udeladelse af oplysninger, som har

kommercielt fortrolig karakter. Begrundelsen angives særskilt for hver indikation, der er ansøgt om."

8) Følgende indsættes som artikel 21a:

"Artikel 21a

En tilladelse til markedsføring kan gøres betinget af en eller flere af følgende krav:

- 1) Der skal træffes visse af de foranstaltninger til sikker anvendelse af lægemidlet, der er indeholdt i risikostyringssystemet.
- 2) Der skal gennemføres sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.
- 3) Krav vedrørende registrering eller indberetning af bivirkninger, som er strengere end kravene i afsnit IX, skal opfyldes.
- 4) Andre betingelser eller restriktioner med henblik på en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, skal overholdes.

I markedsføringstilladelsen fastsættes om nødvendigt frister for opfyldelse af kravene. "

9) Artikel 22 affattes således:

"Artikel 22

Under særlige omstændigheder og efter samråd med ansøgeren kan tilladelsen gøres betinget af, at ansøgeren opfylder bestemte betingelser, navnlig for så vidt angår lægemidlets sikkerhed, orientering af de nationale kompetente myndigheder om enhver hændelse i tilknytning til anvendelsen og om de foranstaltninger, der skal træffes.

En sådan tilladelse kan kun udstedes af objektive og beviselige grunde, hvis ansøgeren kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om lægemidlets virkning og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug, og skal baseres på én af de begrundelser, der er nævnt i bilag I.

Opretholdelse af tilladelsen afhænger af en fornyet årlig vurdering af disse betingelser."

10) Følgende indsættes som artikel 22a og 22b:

"Artikel 22a

1. Efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse kan den nationale kompetente myndighed kræve, at en indehaver af en markedsføringstilladelse gennemfører en sikkerhedsundersøgelse, efter at der er givet tilladelse til markedsføring, hvis der er usikkerhed med hensyn til risiciene ved et godkendt lægemiddel. Kravet skal fremsættes

skriftligt, indeholde detaljerede begrundelser og målsætninger og tidsramme for fremlæggelse og gennemførelse af undersøgelsen.

2. Den nationale kompetente myndighed skal give indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at afgive forklaringer om kravet inden for en frist, som myndigheden fastsætter, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen anmoder herom senest 30 dage efter modtagelsen af det skriftlige krav.

3. På grundlag af de forklaringer, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har afgivet, trækker den nationale kompetente myndighed kravet tilbage eller bekræfter det. Hvis den nationale kompetente myndighed bekræfter kravet, ændres markedsføringstilladelsen, således at kravet indgår som en betingelse for markedsføringstilladelsen, og risikostyringssystemet ajourføres i overensstemmelse hermed.

Artikel 22b

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indarbejder alle betingelser og krav, som er omhandlet i artikel 21a, 22 eller 22a, i sit risikostyringssystem.

2. Medlemsstaterne oplyser agenturet om, hvilke markedsføringstilladelser de har udstedt på de betingelser og med de krav, som er fastsat i artikel 21a, 22 eller 22a.

Agenturet optager de pågældende lægemidler på den liste, der er omhandlet i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004. Agenturet fjerner et lægemiddel fra listen, hvis den nationale kompetente myndighed konkluderer, at betingelserne og kravene er opfyldt, og at vurderingen af de oplysninger, der er fremkommet i forbindelse med gennemførelsen af betingelserne eller kravene, viser, at forholdet mellem fordele og risici stadig er gunstigt."

11) Artikel 23 affattes således:

"Artikel 23

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter udstedelsen af tilladelsen, for så vidt angår de i artikel 8, stk. 3, litra d) og h), omhandlede fremstillings- og kontrolmetoder, tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling og indføre de ændringer, der er nødvendige for, at lægemidlet fremstilles og kontrolleres efter almindeligt anerkendte videnskabelige metoder.

Disse ændringer skal godkendes af den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

2. Indehaveren af tilladelsen fremlægger straks nye oplysninger for den nationale kompetente myndighed, hvis de kan indebære ændringer af de oplysninger eller dokumenter, der er omhandlet i artikel 8, stk. 3, eller artikel 10, 10a, 10b og 11, eller artikel 32, stk. 5, eller bilag I.

Indehaveren af tilladelsen er navnlig forpligtet til straks at underrette den nationale kompetente myndighed om ethvert forbud eller enhver begrænsning, der pålægges af de kompetente myndigheder i de lande, hvor det humanmedicinske lægemiddel markedsføres, og om andre nye oplysninger, som vil kunne påvirke bedømmelsen af fordele og risici ved det pågældende humanmedicinske lægemiddel. Oplysningerne skal omfatte både positive og negative resultater af kliniske forsøg eller andre undersøgelser vedrørende alle indikationer og populationer, uanset om de er medtaget i markedsføringstilladelsen eller ej, samt data om anvendelsen af lægemidlet, hvis en sådan anvendelse ikke er i overensstemmelse med produktresuméet.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at produktinformationen ajourføres med den aktuelle videnskabelige viden, herunder konklusioner af vurderinger og anbefalinger offentliggjort på den europæiske webportal om lægemiddelsikkerhed, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 26 i forordning 726/2004.
4. For at forholdet mellem fordele og risici skal kunne vurderes kontinuerligt, kan den nationale kompetente myndighed til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge oplysninger, som godtgør, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er gunstigt.

Den nationale kompetente myndighed kan til enhver tid anmode indehaveren om at forelægge en kopi af master filen for lægemiddelovervågningssystemet. Indehaveren skal forelægge kopien senest syv dage efter modtagelsen af anmodningen."

12) I artikel 24 foretages følgende ændringer:

a) Stk. 2, andet afsnit, affattes således:

"Med henblik herpå forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen den nationale kompetente myndighed konsolideret dokumentation med hensyn til kvalitet, sikkerhed og virkning, herunder evalueringen af data i bivirkningsrapporterne og de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der forelægges i overensstemmelse med afsnit IX, og alle ændringer, der er indført efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen, mindst ni måneder før gyldigheden af denne udløber i overensstemmelse med stk. 1."

b) Stk. 3 affattes således:

"3. En markedsføringstilladelse, der er blevet fornyet, har ubegrænset gyldighed, medmindre den nationale kompetente myndighed af berettigede grunde med relation til lægemiddelovervågning eller til utilstrækkelig eksponering for lægemidlet beslutter at forny den i endnu én femårs periode i overensstemmelse med stk. 2."

13) Overskriften "Kapitel 4 Proceduren for gensidig anerkendelse og den decentraliserede procedure" udgår.

14) I artikel 27 foretages følgende ændringer:

a) Stk. 1 affattes således:

"1. Der nedsættes en koordinationsgruppe med henblik på følgende:

a) undersøgelse af alle spørgsmål vedrørende en markedsføringstilladelse for et lægemiddel i to eller flere medlemsstater efter de i kapitel 4 fastlagte procedurer.

b) undersøgelse af spørgsmål vedrørende overvågning af lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne i overensstemmelse med artikel 107c, 107e, 107g, 107i and 107r

c) undersøgelse af spørgsmål vedrørende ændringer i betingelserne for markedsføringstilladelser udstedt af medlemsstaterne i overensstemmelse med artikel 35, stk. 1.

Agenturet varetager sekretariatsfunktionen for koordinationsgruppen.

Koordinationsgruppen assisteres ved varetagelsen af sine lægemiddelovervågningsopgaver af Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, jf. artikel 56, stk.1, litra aa), i forordning (EF) nr. 726/2004."

b) I stk. 2 indsættes følgende afsnit:

"Medlemmer af koordinationsgruppen og eksperter skal ved varetagelsen af deres opgaver anvende de videnskabelige og lovgivningsmæssige ressourcer, som de nationale godkendelsesmyndigheder disponerer over. Hver national kompetent national myndighed kontrollerer de gennemførte undersøgelser faglige niveau og letter de udpegede udvalgsmedlemmers og eksperters aktiviteter.

Artikel 63 i forordning (EF) nr. 726/2004 finder anvendelse på koordinationsgruppen for så vidt angår gennemsigtighed og medlemmernes uafhængighed."

c) Følgende indsættes som stk. 4, 5, 6 og 7:

"4. Agenturets administrerende direktør eller dennes repræsentant samt repræsentanter for Kommissionen har ret til at overvære alle møder i koordinationsgruppen.

5. Koordinationsgruppens medlemmer sikrer, at der er en passende samordning mellem gruppens opgaver og det arbejde, der udføres af kompetente nationale myndigheder, herunder af rådgivende organer, som beskæftiger sig med markedsføringstilladelser.

6. Medmindre andet er fastsat i dette direktiv, skal koordinationsgruppen gøre sit yderste for at træffe beslutninger i enighed. Hvis der ikke kan opnås enighed, gælder flertallets holdning.

7. Koordinationsgruppens medlemmer har selv efter at have afsluttet deres hverv pligt til ikke at videregive oplysninger om forhold, der er omfattet af tavshedspligt."

15) Efter artikel 27 indsættes følgende:

"Kapitel 4 Procedure for gensidig anerkendelse og decentraliseret godkendelse"

16) Artikel 31, stk. 1, ændres således:

a) Første afsnit affattes således:

"Medlemsstaterne, Kommissionen, ansøgeren eller indehaveren af en markedsføringstilladelse skal i særlige tilfælde, hvor Fællesskabets interesser er berørt, indbringe spørgsmålet for udvalget for at få det behandlet efter proceduren i artikel 32, 33 og 34, inden der træffes afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en hvilken som helst anden ændring i en markedsføringstilladelse, der forekommer påkrævet."

b) Efter første afsnit indsættes følgende afsnit:

"Hvis et af kriterierne i artikel 107i, stk. 1, er opfyldt, finder proceduren i artikel 107i-107l imidlertid anvendelse."

17) I artikel 36, stk. 1, indsættes følgende afsnit:

"Hvis et af kriterierne i artikel 107i, stk. 1, er opfyldt, finder proceduren i artikel 107i-107l imidlertid anvendelse."

18) Artikel 59, stk. 1, ændres således:

a) Følgende indsættes som litra aa):

"aa) et resumé af de vigtigste oplysninger, som er nødvendige for en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet"

b) Følgende indsættes som andet og tredje afsnit:

"De i første afsnit, litra aa), omhandlede oplysninger skal være omkranset af en sort ramme. Nye eller ændrede oplysninger skal i en periode på 1 år angives med fed skrift foranstillet følgende symbol ^{**} * og teksten "Nye oplysninger".

For lægemidler, der er opført på den i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede liste, tilføjes følgende supplerende meddelelse "Dette lægemiddel er under nøje overvågning. Alle formodede bivirkninger indberettes til <den nationale kompetente myndigheds navn og webadresse>"."

19) Artikel 63, stk. 3, affattes således:

"3. Forudsat at den kompetente myndighed træffer de foranstaltninger, som den finder nødvendige for at beskytte menneskers sundhed, kan den give dispensation fra kravet om, at visse oplysninger skal opføres på etiketteringen og indlægssedlen for bestemte lægemidler, og at indlægssedlen skal affattes på det eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres, hvis det pågældende lægemiddel ikke er tiltænkt udleveret direkte til patienten, eller hvis lægemidlet er nødvendigt for at imødegå alvorlige problemer vedrørende udbuddet."

20) Følgende indsættes i artikel 65 som litra g):

"g) resuméet af de vigtige oplysninger, som er nødvendige for en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, jf. artikel 11, stk. 3a, og artikel 59, stk. 1, litra aa)."

21) Afsnit IX affattes således:

*"AFSNIT IX
LÆGEMIDDELOVERVÅGNING*

**KAPITEL 1
Almindelige bestemmelser**

Artikel 101

1. For at kunne varetage deres lægemiddelovervågningsopgaver og deltage i Fællesskabets lægemiddelovervågningsaktiviteter indfører medlemsstaterne et lægemiddelovervågningsystem.

Lægemiddelovervågningssystemet skal anvendes til at indsamle oplysninger om de risici for patienters sundhed eller folkesundheden, der er forbundet med lægemidler. Disse oplysninger skal navnlig vedrøre bivirkninger hos mennesker som følge af lægemidlets anvendelse i henhold til markedsføringstilladelsen samt enhver anden anvendelse, herunder overdosis, misbrug, medicineringsfejl og bivirkninger i forbindelse med undersøgelser med lægemidlet eller efter erhvervsmæssig eksponering.

2. Ved hjælp af det i stk. 1 omhandlede lægemiddelovervågningsystem foretager medlemsstaterne en videnskabelig evaluering af alle oplysninger, overvejer muligheder for risikominimering og -forebyggelse og træffer lovgivningsmæssige foranstaltninger, hvis det er nødvendigt. De foretager regelmæssig revision af deres lægemiddelovervågningsystem og indberetter resultaterne til Kommissionen senest den [\[insert concrete date - two-years after the date of transposition referred to in Article 3\(1\)\]](#) og derefter hvert andet år.

3. Hver medlemsstat udpeger en kompetent myndighed for lægemiddelovervågning.

4. Kommissionen kan anmode medlemsstaterne om at deltage, under koordinering af agenturet, i international harmonisering og standardisering af tekniske foranstaltninger inden for lægemiddelovervågning

Artikel 102

Medlemsstaterne:

- 1) træffer alle passende foranstaltninger for at tilskynde læger, farmaceuter og andre sundhedspersoner til at indberette formodede bivirkninger til den

nationale kompetente myndighed eller indehaveren af markedsføringstilladelsen

- 2) sikrer, at oplysningerne i bivirkningsrapporterne er af højest mulig kvalitet
- 3) sikrer gennem indsamling af oplysninger og om nødvendigt gennem opfølgning af bivirkningsrapporterne, at alle biologiske lægemidler, der ordineres, udleveres eller sælges på deres område, og som er emnet for en bivirkningsrapport, kan identificeres
- 4) træffer de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at en indehaver af en markedsføringstilladelse, der ikke overholder betingelserne i dette afsnit, pålægges sanktioner, der er effektive, står i rimeligt forhold til overtrædelsernes grovhed og har afskrækkende virkning.

Ved anvendelse af første afsnit, nr. 1), kan medlemsstaterne stille særlige krav til læger farmaceuter og andre sundhedspersoner om indberetning af formodede alvorlige eller uventede bivirkninger.

Artikel 103

En medlemsstat kan delegerede opgaver, den har fået pålagt i henhold til dette afsnit, til en anden medlemsstat, hvis denne giver skriftlig tilladelse dertil.

Den delegerende medlemsstat oplyser skriftligt Kommissionen, agenturet og øvrige medlemsstater om delegeringen. Den delegerende medlemsstat og agenturet offentliggør disse oplysninger.

Artikel 104

1. Med henblik på varetagelsen af sine lægemiddelovervågningsopgaver indfører indehaveren af markedsføringstilladelsen et lægemiddelovervågningssystem, der svarer til systemet i artikel 101, stk. 1.

2. Ved hjælp af det i stk. 1 omhandlede system foretager indehaveren af markedsføringstilladelsen en videnskabelig evaluering, overvejer muligheder for risikominimering og -forebyggelse og træffer passende foranstaltninger, hvis det er nødvendigt.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretager en regelmæssig revision af sit lægemiddelovervågningssystem. Han placerer en note om de vigtigste resultater af revisionen i master filen for lægemiddelovervågningssystem og sikrer på basis af revisionsresultaterne, at en plan for passende korrigerende foranstaltninger udarbejdes og følges.

3. Som en del af lægemiddelovervågningssystemet skal indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- a) til stadighed have en person, der er tilstrækkelig sagkyndig inden for lægemiddelovervågning, til sin rådighed
- b) føre og på anmodning stille en master file for lægemiddelovervågningssystemet til rådighed
- c) anvende et risikostyringssystem for hvert lægemiddel
- d) overvåge resultatet af de risikominimeringsforanstaltninger, som indgår i risikostyringssystemerne, eller som er fastsat som betingelser eller krav i markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 21a, 22 eller 22a
- e) vurdere ajourføringer af risikostyringssystemet og overvåge lægemiddelovervågningsdata for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler.

Den sagkyndige person, der er omhandlet i første afsnit, litra a), skal være bosiddende i Fællesskabet og er ansvarlig for oprettelse og drift af lægemiddelovervågningssystemet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sender den sagkyndige persons navn og kontaktoplysninger til den kompetente myndighed og agenturet.

Artikel 104a

1. Som en undtagelse fra artikel 104, stk. 3, litra c), skal indehavere af markedsføringstilladelser, der udstedt før den [\[insert concrete date - date set out in the second subparagraph of Article 3\(1\) of Directive .../.../EC\]](#) kun anvende et risikostyringssystem, hvis stk. 2, 3 og 4 i nærværende artikel overholdes.
2. Den nationale kompetente myndighed kan kræve, at en indehaver af en markedsføringstilladelse anvender et risikostyringssystem, jf. artikel 104, stk. 3, litra c), hvis der er usikkerhed med hensyn til de risici, der påvirker forholdet mellem fordele og risici ved et godkendt lægemiddel. I den forbindelse kræver den nationale kompetente myndighed også, at indehaveren af markedsføringstilladelsen forelægger en detaljeret beskrivelse af det risikostyringssystem, han agter at indføre for det pågældende lægemiddel.

Kravet skal fremsættes skriftligt, indeholde detaljerede begrundelser og en tidsramme for forelæggelsen af den detaljerede beskrivelse af risikostyringssystemet.
3. Den nationale kompetente myndighed giver indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at afgive forklaringer om kravet inden for en frist, som myndigheden fastsætter, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen anmoder herom senest 30 dage efter modtagelsen af det skriftlige krav.
4. På grundlag af de forklaringer, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har afgivet, trækker den nationale kompetente myndighed kravet tilbage eller bekræfter det. Hvis den nationale kompetente myndighed bekræfter kravet, ændres markedsføringstilladelsen, således at foranstaltningerne i risikostyringssystemet indgår som betingelser for markedsføringstilladelsen som omhandlet i artikel 21a, nr. 1).

Artikel 105

Forvaltningen af midler afsat til aktiviteter i tilknytning til lægemiddelovervågning, kommunikationsnettenes funktionsmåde og markedsovervågningen kontrolleres til stadighed af de nationale kompetente myndigheder for at sikre deres uafhængighed.

Stk. 1 udelukker ikke, at indehavere af markedsføringstilladelser opkræves gebyr for de nationale kompetente myndigheders udførelse af disse aktiviteter.

KAPITEL 2 Åbenhed og kommunikation

Artikel 106

Hver medlemsstat opretter og forvalter en national webportal om lægemiddelsikkerhed, som skal være i forbindelse med den europæiske webportal om lægemiddelsikkerhed, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 26 i forordning (EF) nr. 726/2004. Gennem de nationale webportaler om lægemiddelsikkerhed offentliggør medlemsstaterne mindst følgende oplysninger:

- 1) risikostyringssystemer for lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med dette direktiv
- 2) listen over lægemidler, der er under nøje overvågning, jf. artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004
- 3) webbaserede formularer til sundhedspersoners og patienters indberetning af formodede bivirkninger, som er baseret på de formularer, der er omhandlet i artikel 25 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Artikel 106a

1. Så snart indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at offentliggøre oplysninger om forhold vedrørende lægemiddelovervågning i forbindelse med anvendelse af et lægemiddel, og under alle omstændigheder inden offentliggørelsen, informerer han medlemsstatens kompetente myndigheder, agenturet og Kommissionen herom.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at oplysninger til offentligheden fremlægges på en objektiv og ikke vildledende måde.

2. Medmindre hurtig offentliggørelse er påkrævet af hensyn til beskyttelse af folkesundheden, informerer medlemsstaterne, agenturet og Kommissionen hinanden mindst 24 timer før offentliggørelse af oplysninger om forhold vedrørende lægemiddelovervågning.

3. For virksomme stoffer i lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, er agenturet ansvarligt for koordineringen af de nationale kompetente myndigheders sikkerhedsmeddelelser og fastsætter tidsplaner for offentliggørelsen af oplysninger.

Koordineret af agenturet gør medlemsstaterne sig alle rimelige bestræbelser for at nå til enighed om fælles sikkerhedsmeddelelser og en tidsplan for deres formidling. Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning rådgiver på anmodning fra agenturet om disse sikkerhedsmeddelelser.

4. Når agenturet eller de nationale kompetente myndigheder offentliggør de oplysninger, der er omhandlet i stk. 2 og 3, udelades oplysninger af personlig eller kommercielt fortrolig karakter, medmindre en videregivelse af sådanne oplysninger er nødvendig af hensyn til beskyttelse af folkesundheden.

KAPITEL 3

Registrering, indberetning og vurdering af lægemiddelovervågningsdata

Afdeling 1 **Registrering og indberetning af bivirkninger**

Artikel 107

1. Indehavere af markedsføringstilladelser registrerer alle formodede bivirkninger i Fællesskabet eller i tredjelande, som de får kendskab til, uanset om de indberettes spontant af patienter eller sundhedspersoner, eller om de konstateres i forbindelse med en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring.

Indehavere af markedsføringstilladelser sikrer, at disse rapporter er tilgængelige ét sted i Fællesskabet.

Uanset første afsnit, registreres og indberettes formodede bivirkninger, der konstateres i forbindelse med et klinisk forsøg, i overensstemmelse med direktiv 2001/20/EF.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen må ikke afvise indberetninger om formodede bivirkninger, som patienter og sundhedspersoner indsender elektronisk.

3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal elektronisk fremsende oplysninger om alle alvorlige formodede bivirkninger, der konstateres i Fællesskabet eller tredjelande, til den database og det datanet, der er omhandlet i artikel 24 i forordning (EF) nr. 726/2004 (i det følgende benævnt "Eudravigilance-databasen"), senest 15 dage efter modtagelsen af indberetningen, eller hvis der ikke foreligger en indberetning, efter at den pågældende indehaver har fået kendskab til hændelsen.

Indehavere af markedsføringstilladelser skal elektronisk fremsende oplysninger om alle ikke-
alvorlige formodede bivirkninger, som konstateres i Fællesskabet, senest 90 dage efter
modtagelsen af indberetningen, eller hvis der ikke foreligger en indberetning, efter at den
pågældende indehaver har fået kendskab til hændelsen.

For så vidt angår lægemidler, der indeholder de virksomme stoffer, der er omhandlet i den
liste over publikationer, som overvåges af agenturet i henhold til artikel 27 i forordning (EF)
nr. 726/2004, er det ikke nødvendigt, at indehavere af markedsføringstilladelser foretager
indberetning til Eudravigilance-databasen af de formodede bivirkninger, der er registreret i
den på listen anførte medicinske litteratur, men de skal overvåge al anden medicinsk litteratur
og indberette alle formodede bivirkninger.

4. Medlemsstaterne har adgang til bivirkningsrapporterne via Eudravigilance-databasen og
bedømmer kvaliteten af de data, som de modtager fra indehavere af markedsføringstilladelser.
De inddrager i givet fald patienter og sundhedspersoner i opfølgningen af alle rapporter, som
de modtager, og anmoder indehaverne af markedsføringstilladelser om at foretage en
opfølgning af sådanne rapporter. Indehaverne af markedsføringstilladelser skal indberette alle
modtagne opfølgende oplysninger til Eudravigilance-databasen.

Artikel 107a

1. Medlemsstaterne registrerer alle formodede bivirkninger, som konstateres på deres område,
og som sundhedspersoner og patienter har gjort dem opmærksomme på.

Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om sådanne bivirkninger fremsendes ved hjælp af
de nationale webportaler om lægemiddelsikkerhed.

2. Senest 15 dage efter modtagelsen af indberetningerne i stk. 1 sender medlemsstaterne
rapporterne af elektronisk vej til Eudravigilance-databasen.

Indehavere af markedsføringstilladelser har adgang til disse indberetninger via
Eudravigilance-databasen.

3. Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om medicineringsfejl, som de får kendskab til i
forbindelse med indberetning af formodede bivirkninger ved lægemidler, gøres tilgængelige
for Eudravigilance-databasen og for de ansvarlige myndigheder for patientsikkerhed i
medlemsstaterne. De sikrer ligeledes, at alle ansvarlige myndigheder for lægemidler i
medlemsstaterne underrettes om alle formodede bivirkninger, som de ansvarlige myndigheder
for patientsikkerhed i medlemsstaterne får kendskab til.

Afdeling 2

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

Artikel 107b

1. Indehavere af markedsføringstilladelser forelægger periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for agenturet, der indeholder:

- a) sammenfatninger af oplysninger, der er relevante for vurdering af lægemidlets fordele og risici
- b) en videnskabelig vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet
- c) alle oplysninger om salgsmængden for lægemidlet og alle oplysninger om ordinationsmængden, som indehaveren af markedsføringstilladelsen er i besiddelse af.

Evalueringen omhandlet i litra b) baseres på alle tilgængelige oplysninger, herunder oplysninger fra kliniske forsøg ved ikke-godkendte indikationer og populationer.

De periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger indgives elektronisk.

2. Agenturet distribuerer de i stk. 1 omhandlede sikkerhedsindberetninger til Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og koordinationsgruppen.

3. Som en undtagelse fra stk. 1 skal indehavere af markedsføringstilladelser for lægemidler, jf. artikel 10, 10a eller 10c, og indehavere af registreringer for lægemidler, jf. artikel 14 eller 16a, kun indgive periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for sådanne lægemidler i følgende tilfælde:

- a) hvis en sådan forpligtelse er fastlagt som en betingelse i markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 21a eller 22 eller
- b) hvis en fællesskabsreferencedato og den tilsvarende fremlæggeshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger er blevet fastsat i overensstemmelse med artikel 107c, stk. 3 og 4, på de betingelser, der er fastsat i artikel 107c, stk. 5.

Artikel 107c

1. Fremlæggeshyppigheden for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger angives i markedsføringstilladelsen.

Den beregnes fra godkendelsesdatoen.

2. Indehavere af markedsføringstilladelser, som er udstedt før den [\[insert concrete date - date set out in the second subparagraph of Article 3\(1\)\]](#), og for hvilke fremlæggeshyppighed og -datoer for de periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger ikke er fastsat som en

betingelse i markedsføringstilladelsen, forelægger de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelse med andet afsnit, indtil en anden fremlæggeshyppighed eller andre fremlæggelsesdatoer fastsættes i markedsføringstilladelsen eller beslutes i overensstemmelse med stk. 3, 4, 5 eller 6.

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger forelægges de kompetente myndigheder, så snart der anmodes herom, eller i overensstemmelse med følgende:

- a) hvis et lægemiddel endnu ikke er markedsført, mindst seks måneder efter tilladelsen, og indtil lægemidlet markedsføres
- b) hvis et lægemiddel er markedsført, mindst hver sjette måned de første to år efter den første markedsføring, en gang om året de følgende to år og hvert tredje år derefter.

3. Hvis lægemidler, for hvilke der er udstedt forskellige markedsføringstilladelser, indeholder det samme virksomme stof eller den samme sammensætning af virksomme stoffer, kan fremlæggeshyppigheden og -datoerne for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, som følger af anvendelsen af stk. 1 og 2, ændres, således at der fastsættes samme fremlæggeshyppighed for indberetninger, der vedrører alle sådanne lægemidler, og der fastsættes en fællesskabsreferencedato, fra hvilken hyppigheden gælder.

Denne fælles fremlæggeshyppighed for indberetninger og fællesskabsreferencedatoen kan efter høring af Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fastsættes:

- a) enten af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, hvis mindst én af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder det pågældende virksomme stof, er udstedt efter proceduren i forordning (EF) nr. 726/2004
- b) eller af koordinationsgruppen i andre tilfælde end dem, som er omhandlet i litra a).

4. Ved anvendelsen af stk. 3 er fællesskabsreferencedatoen for lægemidler, der indeholder samme virksomme stof eller samme sammensætning af virksomme stoffer, en af følgende:

- a) datoen for den første godkendelse i Fællesskabet af et lægemiddel, der indeholder dette virksomme stof eller denne sammensætning af virksomme stoffer
- b) hvis datoen i litra a) ikke kan fastslås, den tidligste af de kendte datoer for markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder dette virksomme stof eller denne sammensætning af virksomme stoffer.

5. Ved fastsættelsen af fællesskabsreferencedatoer og fremlæggeshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger eller efterfølgende kan Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller koordinationsgruppen kræve, at de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger også fremlægges for de lægemidler, der er omhandlet i artikel 107b, stk. 3, på følgende betingelser:

- a) forpligtelsen til at forelægge indberetninger skal gælde for en bestemt periode, der fastsættes af udvalget eller koordinationsgruppen, og
- b) forpligtelsen skal baseres på en af følgende grunde vedrørende beskyttelse eller fremme af folkesundheden:
 - i) Der foreligger dokumentation for, at produktinformationen vedrørende sikker anvendelse af de pågældende lægemidler er forældet
 - ii) Som følge af nye oplysninger er det nødvendigt at ajourføre advarslerne i produktinformationen.

6. Indehavere af en markedsføringstilladelse kan af en af følgende grunde anmode Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller koordinationsgruppen om at fastsætte fællesskabsreferencedatoer eller ændre fremlæggeshyppigheden for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger:

- a) af hensyn til folkesundheden
- b) for at undgå overlappende vurderinger
- c) for at opnå international harmonisering.

Sådanne anmodninger skal forelægges skriftligt og behørigt begrundes.

7. Agenturet offentliggør en liste over fællesskabsreferencedatoer og fremlæggeshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger via den europæiske webportal om lægemiddelsikkerhed.

Alle ændringer af de fremlæggelsesdatoer og den fremlæggeshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er angivet i markedsføringstilladelsen som følge af anvendelsen af stk. 3-6, træder i kraft seks måneder efter deres offentliggørelse.

Artikel 107d

De nationale kompetente myndigheder vurderer de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der er ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler.

Artikel 107e

1. Der foretages én vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, og i de tilfælde, som er omhandlet i artikel 107c, stk. 3-6, for alle lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof eller den samme sammensætning af virksomme stoffer, og for hvilke der er fastsat en fællesskabsreferencedato og forelæggeshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger.

Denne vurdering foretages af en af følgende:

- a) en medlemsstat, som koordinationsgruppen har udpeget, hvis ingen af de pågældende markedsføringstilladelser er udstedt efter proceduren i forordning (EF) nr. 726/2004
- b) en rapportør, som Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning har udpeget, hvis mindst én af de pågældende markedsføringstilladelser er udstedt efter proceduren i forordning (EF) nr. 726/2004.

Ved udvælgelse af en medlemsstat i henhold til andet afsnit, litra a), tager koordinationsgruppen hensyn til, om en medlemsstat fungerer som referencemedlemsstat i henhold til artikel 28, stk. 1.

2. Medlemsstaten eller rapportøren udarbejder en vurderingsrapport senest 90 dage efter modtagelsen af den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning og sender den til indehaveren af markedsføringstilladelsen og Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning.

Senest 30 dage efter modtagelsen af vurderingsrapporten kan indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsætte bemærkninger for agenturet. Agenturet videregiver disse bemærkninger til medlemsstaten eller rapportøren og til Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning.

3. Ved det første møde efter udløbet af fristen for bemærkninger fra indehaveren af markedsføringstilladelse, jf. stk. 2, vedtager Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vurderingsrapporten med eller uden ændringer, idet der tages hensyn til eventuelle bemærkninger, der er fremsat i henhold til nævnte stykke.

Artikel 107f

Efter vurderingen af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger overvejer de nationale, kompetente myndigheder, om det er nødvendigt med foranstaltninger for så vidt angår betingelserne for markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel.

De bevarer, ændrer, suspenderer eller tilbagekalder markedsføringstilladelsen.

Artikel 107g

1. I tilfælde af en enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der vedrører mere end én markedsføringstilladelse, jf. artikel 107e, stk. 1, og som ikke omfatter en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, behandler koordinationsgruppen senest 30 dage, efter at den har modtaget indberetningen fra Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, indberetningen og vedtager en udtalelse om bevarelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser, herunder en frist for gennemførelse af udtalelsen.

2. Hvis koordinationsgruppens udtalelse vedtages enstemmigt, registrerer formanden, at der er enighed, og informerer indehaveren af markedsføringstilladelsen herom. Medlemsstaterne bevarer, ændrer, suspenderer eller tilbagekalder de pågældende markedsføringstilladelser for at rette sig efter den fremsatte udtalelse inden for den fastsatte frist for dens gennemførelse og informerer Kommissionen og koordinationsgruppen.

Hvis en udtalelse ikke kan vedtages enstemmigt, sendes flertallets holdning til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 33 og 34.

3. I tilfælde af en enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der vedrører mere end én markedsføringstilladelse, jf. artikel 107e, stk. 1, og som omfatter mindst én markedsføringstilladelse, der er udstedt efter proceduren i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler koordinationsgruppen indberetningen senest 30 dage, efter at den har modtaget den fra Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, og vedtager en udtalelse om bevarelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser.

4. På grundlag af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidlers udtalelse, jf. stk. 3, træffer Kommissionen:

- a) en beslutning rettet til medlemsstaterne om de foranstaltningerne, der skal træffes med hensyn til markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaterne og berørt af proceduren i denne afdeling, og
- b) hvis det i udtalelsen fastslås, at lovgivningsmæssige foranstaltninger er påkrævede, en beslutning om ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser, der er udstedt i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004 og berørt af proceduren i denne afdeling.

Artikel 33 og 34 i dette direktiv finder anvendelse på vedtagelsen af den i første afsnit, litra a), omhandlede beslutning og på dens gennemførelse i medlemsstaterne.

Artikel 10 i forordning (EF) nr. 726/2004 finder anvendelse på den i første afsnit, litra b), omhandlede beslutning. Hvis Kommissionen træffer en sådan beslutning, kan den også træffe en beslutning rettet til medlemsstaterne i henhold til artikel 127a i dette direktiv.

Artikel 107h

1. Med hensyn til lægemidler, der er godkendt i henhold til dette direktiv, træffer agenturet og de nationale kompetente myndigheder følgende foranstaltninger:

- a) overvåger resultatet af de risikominimeringsforanstaltninger, som indgår i risikostyringssystemerne, og de betingelser eller krav, der er omhandlet i artikel 21a, 22 eller 22a
- b) vurderer ajourføringer af risikostyringssystemet

- c) overvåger data i Eudravigilance-databasen for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der er ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

Medlemsstaterne sikrer, at indehaverne af markedsføringstilladelserne også træffer de foranstaltninger, der er fastsat i litra a), b) og c).

2. Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning foretager den indledende undersøgelse og prioritering af indikationer af nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici. Hvis udvalget mener, at en opfølgende aktion kan være nødvendig, gennemføres vurderingen af disse indikationer og en eventuel opfølgende aktion for så vidt angår markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 107d-107g.

3. Agenturet og de nationale kompetente myndigheder informerer hinanden og indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

Medlemsstaterne sikrer, at indehaverne af markedsføringstilladelser informerer agenturet og de nationale kompetente myndigheder, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

Afdeling 3 **Fællesskabsprocedure**

Artikel 107i

1. En medlemsstat indleder proceduren i henhold til denne afdeling ved at underrette de øvrige medlemsstater, agenturet og Kommissionen i et eller flere af følgende tilfælde:

- a) hvis medlemsstaten overvejer at suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse
- b) hvis medlemsstaten overvejer at forbyde udlevering af et lægemiddel
- c) hvis medlemsstaten overvejer at afvise fornyelsen af en markedsføringstilladelse
- d) hvis medlemsstaten af indehaveren af markedsføringstilladelsen informeres om, at denne af sikkerhedshensyn har standset markedsføringen af et lægemiddel, tilbagekaldt en markedsføringstilladelse eller agter at gøre det
- e) hvis medlemsstaten finder, at det er nødvendigt med nye kontraindikationer, en nedsættelse af den anbefalede dosis eller en begrænsning af indikationerne
- f) hvis medlemsstaten i forbindelse med en inspektion af lægemiddelovervågningen har konstateret alvorlige mangler.

2. Oplysninger omhandlet i stk. 1 kan vedrøre individuelle lægemidler eller et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe.

Hvis agenturet konstaterer, at spørgsmålet vedrører flere lægemidler end dem, der er omfattet af oplysningerne, eller at det er fælles for alle lægemidler, som tilhører samme udvalg eller terapeutiske gruppe, udvider den anvendelsesområdet for proceduren i overensstemmelse hermed.

Hvis anvendelsesområdet for en procedure, der er indledt i henhold til denne afdeling, vedrører et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, omfattes også lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, og som tilhører dette udvalg eller denne gruppe, af proceduren.

3. På informationstidspunktet, jf. stk. 1, stiller medlemsstaten alle relevante videnskabelige oplysninger, som den har adgang til, samt dens vurderinger til rådighed for agenturet.

Artikel 107j

1. Efter indledningen af proceduren i henhold til denne afdeling kan den pågældende medlemsstat, hvis det af hensyn til beskyttelse af folkesundheden er påkrævet, at der handles hurtigt, suspendere markedsføringstilladelsen for eller forbyde anvendelsen af et lægemiddel. Den underretter senest den følgende arbejdsdag agenturet, Kommissionen og de øvrige medlemsstater herom.

2. Kommissionen kan når som helst i løbet af proceduren i henhold til denne afdeling anmode de medlemsstater, i hvilke produktet er godkendt, om straks at træffe midlertidige foranstaltninger.

3. Hvis anvendelsesområdet for en procedure, som fastsat i overensstemmelse med artikel 107i, stk. 2, vedrører et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, som omfatter lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, kan Kommissionen når som helst i løbet af proceduren, der er indledt i henhold til denne afdeling, straks træffe midlertidige foranstaltninger i forbindelse med disse markedsføringstilladelser.

Artikel 107k

1. Efter underretningen, jf. artikel 107i, stk. 1, offentliggør agenturet via den europæiske portal om lægemiddelsikkerhed, en meddelelse om, at en procedure er blevet indledt.

I denne meddelelse beskrives de forelagte spørgsmål, de pågældende lægemidler og om nødvendigt de pågældende stoffer. Den indeholder oplysninger om den ret, som indehaverne af markedsføringstilladelser og offentligheden har til at forelægge agenturet de oplysninger, der er relevante for proceduren, og forklarer, hvordan sådanne oplysninger kan forelægges.

2. Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vurderer de spørgsmål, som den har fået forelagt. Den kan med henblik på denne vurdering afholde en offentlig høring.

Offentlige høringer meddeles via den europæiske webportal om lægemiddelsikkerhed. Meddelelsen skal indeholde oplysninger om, hvordan indehavere af markedsføringstilladelser og offentligheden kan deltage.

Agenturet giver alle, der anmoder herom, mulighed for at deltage i høringen enten personligt eller ved hjælp af webbaseret teknologi.

Hvis en indehaver af en markedsføringstilladelse eller en anden person, som ønsker at forelægge oplysninger, sidder inde med oplysninger af kommercielt fortrolig art, kan vedkommende anmode om at få lov til at forelægge disse oplysninger for Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning i en ikke-offentlig høring.

3. Senest 60 dage efter forelæggelsen af oplysningerne fremsætter Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning en begrundet anbefaling. Anbefalingen skal indeholde en eller flere af følgende henstillinger:

- a) Der er ikke behov for yderligere vurderinger eller foranstaltninger på fællesskabsplan
- b) Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør foretage yderligere vurdering af oplysningerne og følge op på resultaterne af denne vurdering.
- c) Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør sponsere en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring og en opfølgning af resultaterne af denne undersøgelse.
- d) Medlemsstaterne eller indehaverne af markedsføringstilladelser bør iværksætte risikominimeringsforanstaltninger.
- e) Markedsføringstilladelsen bør suspenderes, tilbagekaldes eller ikke fornys.
- f) Markedsføringstilladelsen bør ændres.

Ved anvendelsen af første afsnit, litra d), skal anbefalingen præcisere de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger og eventuelle betingelser eller begrænsninger, der skal gælde for markedsføringstilladelsen.

Hvis det som omhandlet i første afsnit, litra f), anbefales at ændre eller tilføje oplysninger til produktresuméet eller indlægssedlen, skal anbefalingen indeholde forslag til, hvordan teksten til en sådan ændring eller tilføjelse skal formuleres, og hvor i produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen teksten skal anbringes.

Artikel 107l

1. Hvis anvendelsesområdet for proceduren som fastsat i overensstemmelse med artikel 107i, stk. 2, ikke omfatter markedsføringstilladelser, der er udstedt efter proceduren i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler koordinationsgruppen, senest 30 dage efter at Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning har fremsat sin anbefaling,

anbefalingen og vedtager en udtalelse om bevarelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af de pågældende markedsføringstilladelser, herunder en tidsplan for gennemførelse af udtalelsen.

2. Hvis koordinationsgruppens udtalelse vedtages enstemmigt, registrerer formanden, at der er enighed og informerer indehaveren af markedsføringstilladelsen herom. Medlemsstaterne bevarer, ændrer, suspenderer, tilbagekalder eller afviser fornyelse af markedsføringstilladelse for at rette sig efter den fremsatte udtalelse inden for den fastsatte frist for dens gennemførelse og informerer Kommissionen og koordinationsgruppen.

Hvis en udtalelse ikke kan vedtages enstemmigt, sendes flertallets holdning til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 33 og 34. Uanset artikel 34, stk. 1, finder proceduren i artikel 121, stk. 2, dog anvendelse.

3. Hvis anvendelsesområdet for proceduren som fastsat i overensstemmelse med artikel 107i, stk. 2, omfatter mindst én markedsføringstilladelse, der er udstedt efter proceduren i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, senest 30 dage efter at Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning har fremsat sin anbefaling, anbefalingen og vedtager en udtalelse om bevarelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af de pågældende markedsføringstilladelser.

4. På grundlag af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidlers udtalelse, jf. stk. 3, vedtager Kommissionen:

- a) en beslutning rettet til medlemsstaterne om de foranstaltningerne, der skal træffes med hensyn til markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaterne og berørt af proceduren i denne afdeling og
- b) hvis det i udtalelsen hedder, at lovgivningsmæssige foranstaltninger er påkrævede, en beslutning om ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004 og berørt af proceduren i denne afdeling.

Artikel 33 og 34 i dette direktiv finder anvendelse på vedtagelsen af beslutningen i første afsnit, litra a), og på dens gennemførelse i medlemsstaterne. Uanset artikel 34, stk. 1, i dette direktiv finder proceduren i artikel 121, stk. 2, dog anvendelse.

Artikel 10 i forordning (EF) nr. 726/2004 finder anvendelse på den i første afsnit, litra b), omhandlede beslutning. Uanset artikel 10, stk. 2, i nævnte forordning finder proceduren i forordningens artikel 87, stk. 2, dog anvendelse. Hvis Kommissionen træffer en sådan beslutning, kan den også træffe en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til artikel 127a i dette direktiv.

Afdeling 4 **Offentliggørelse af vurderinger**

Artikel 107m

Agenturet offentliggør de anbefalinger, udtalelser og afgørelser, der er omhandlet i artikel 107b-107l via den europæiske portal om lægemiddelsikkerhed.

KAPITEL 4 **Overvågning af sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring**

Artikel 107n

1. Dette kapitel finder anvendelse på ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, som indledes, gennemføres eller finansieres af indehaveren af markedsføringstilladelsen enten frivilligt eller ifølge et krav i overensstemmelse med artikel 21a eller 22a, og som indebærer indsamling af oplysninger fra patienter eller sundhedspersoner.
2. Undersøgelserne gennemføres ikke, hvis anvendelsen af et lægemiddel dermed fremmes.

Artikel 107o

1. Inden gennemførelsen af en undersøgelse skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge et udkast til en protokol for de nationale kompetente myndigheder, hvis undersøgelserne kun gennemføres i én medlemsstat, eller for Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, hvis undersøgelserne gennemføres i flere medlemsstater.
2. Senest 60 dage efter forelæggelsen af protokoludkastet kan den nationale kompetente myndighed eller udvalget udsende:
 - a) en udførligt begrundet skriftlig indsigelse, hvis de kompetente myndigheder eller Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning finder, at
 - i) undersøgelsen er et klinisk forsøg, der er omfattet af direktiv 2001/20/EF
 - ii) gennemførelsen af undersøgelsen fremmer anvendelsen af et lægemiddel
 - iii) undersøgelsen er udformet på en sådan måde, at målene med undersøgelsen ikke kan nås, eller
 - b) en anbefaling til protokoludkastet.

3. Efter udløbet af den periode, der er omhandlet i stk. 2, kan indehaveren af markedsføringstilladelsen påbegynde undersøgelsen. Hvis der er udsendt en skrivelse om indsigelse, jf. stk. 2, litra a), kan undersøgelsen imidlertid kun påbegyndes med den nationale kompetente myndigheds eller Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågnings skriftlige tilladelse.

Hvis der er fremsat en anbefaling, jf. stk. 2, litra b), tager indehaveren af markedsføringstilladelsen hensyn til denne anbefaling, inden undersøgelsen påbegyndes.

Artikel 107p

1. Efter påbegyndelsen af en undersøgelse skal større ændringer af protokollen forelægges for den nationale kompetente myndighed eller for Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning.

2. Under gennemførelsen af en undersøgelse overvåger indehaveren af markedsføringstilladelsen til stadighed de fremkomne data og deres konsekvenser for forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel.

Alle nye oplysninger, som vil kunne påvirke forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet, meddeles den nationale kompetente myndighed i overensstemmelse med artikel 23.

3. Vederlag til sundhedspersoner, som har deltaget i undersøgelserne, begrænses til kompensation for tidsforbrug og udgifter.

Artikel 107q

1. Efter undersøgelsens afslutning forelægges de endelige undersøgelsesrapporter for den nationale kompetente myndighed eller for Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning senest 12 måneder efter det sidste patientbesøg, medmindre den nationale kompetente myndighed eller Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning skriftligt har givet dispensation herfor.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal tage stilling til, om undersøgelsens resultater har konsekvenser for betingelserne i markedsføringstilladelsen og om nødvendigt indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen til de nationale kompetente myndigheder.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender elektronisk et sammendrag af undersøgelsens resultater til den nationale kompetente myndighed eller til Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning.

Ved undersøgelser, der er gennemført i flere medlemsstater, kan Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning beslutte, at sammendraget skal offentliggøres via den europæiske portal om lægemiddelsikkerhed efter udeladelse af oplysninger af kommercielt fortrolig karakter.

Artikel 107r

1. På grundlag af undersøgelsens resultater og efter at have hørt indehaveren af markedsføringstilladelsen kan Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fremsætte begrundede anbefalinger vedrørende betingelserne i markedsføringstilladelsen. Disse anbefalinger offentliggøres via den europæiske webportal om lægemiddelsikkerhed.

2. Hvis der fremsættes anbefalinger vedrørende ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen af et lægemiddel, der er godkendt af medlemsstaterne i henhold til dette direktiv, vedtager koordinationsgruppen en udtalelse om spørgsmålet, idet den tager hensyn til den i stk. 1 omhandlede anbefaling og vedlægger en tidsplan for gennemførelse af udtalelsen.

Hvis koordinationsgruppens udtalelse vedtages enstemmigt, registrerer formanden, at der er enighed og informerer indehaveren af markedsføringstilladelsen herom. Medlemsstaterne ændrer, suspenderer eller tilbagekalder den pågældende markedsføringstilladelse for at rette sig efter den fremsatte udtalelse inden for den fastsatte frist for dens gennemførelse og informerer Kommissionen og koordinationsgruppen.

Hvis en udtalelse ikke kan vedtages enstemmigt, sendes flertallets holdning til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 33 og 34.

KAPITEL 5 Retningslinjer, tilpasning og revision

Artikel 108

Efter samråd med agenturet, medlemsstaterne og de berørte parter vedtager og offentliggør Kommissionen retningslinjer om god praksis for lægemiddelovervågning, der er godkendt i overensstemmelse med artikel 6, stk. 1, inden for følgende områder:

- 1) oprettelse og drift af lægemiddelovervågningssystemet hos indehaveren af markedsføringstilladelsen og indhold og vedligeholdelse af master filen for lægemiddelovervågningssystemet
- 2) den kvalitetssikring og kvalitetskontrol, som indehaveren af markedsføringstilladelsen, de nationale kompetente myndigheder og agenturet gennemfører af deres lægemiddelovervågningsaktiviteter
- 3) anvendelsen af terminologi, formater og standarder, der er anerkendt på internationalt plan, for gennemførelse af lægemiddelovervågning
- 4) metode for overvågning af data i Eudravigilance-databasen for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici

- 5) formatet for elektronisk indberetning af bivirkninger fra medlemsstater og indehavere af markedsføringstilladelser
- 6) fremlæggeshyppigheden for elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger
- 7) formatet for protokoller, sammendrag og endelige undersøgelsesrapporter for undersøgelserne efter markedsføringstilladelse
- 8) procedurerne og formaterne for meddelelser om lægemiddelovervågning.

I disse retningslinjer tages der hensyn til det internationale harmoniseringsarbejde inden for lægemiddelovervågning, og de revideres om nødvendigt for at tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling.

Artikel 108a

Kommissionen vedtager alle ændringer, der måtte være nødvendige for at ajourføre bestemmelserne i dette afsnit for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling.

Sådanne foranstaltninger, som har til formål at ændre ikke-væsentlige bestemmelser i dette direktiv, vedtages efter forskriftsproceduren med kontrol i artikel 121, stk. 2a.

Artikel 108b

Kommissionen offentliggør en rapport om gennemførelse af medlemsstaternes lægemiddelovervågningsopgaver senest den [\[insert concrete date: three-years after the date of transposition referred to in Article 3\(1\)\]](#) og derefter hvert tredje år."

22) I artikel 111 foretages følgende ændringer:

a) I stk. 1 foretages følgende ændringer:

i) Første afsnit affattes således:

"Den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat sikrer sig ved gentagne, om nødvendigt uanmeldte, inspektionsbesøg og ved i givet fald at anmode et officielt laboratorium for kontrol af lægemidler eller et laboratorium, som er udpeget til dette formål, om at udføre stikprøvekontrol, at forskrifterne vedrørende lægemidler overholdes, idet agenturet står for koordineringen."

ii) Femte afsnit, litra d), affattes således:

"d) foretage inspektion af lokaler, fortegnelser, dokumenter og master file for lægemiddelovervågning hos indehavere af markedsføringstilladelser og i virksomheder, der af indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået til opgave at udføre de i afsnit IX omhandlede aktiviteter."

b) Stk. 3 affattes således:

"3. Den kompetente myndighed udarbejder efter hvert af de i stk. 1 nævnte inspektionsbesøg rapporter om, hvorvidt fremstilleren, importøren eller grossisten overholder de i artikel 47 og 84 fastlagte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, og om hvorvidt indehaveren af markedsføringstilladelsen overholder kravene i afsnit IX.

Den kompetente myndighed, som gennemførte inspektionen, oplyser den fremstiller, importør, indehaver af markedsføringstilladelsen eller grossist, som har haft inspektionsbesøg, om indholdet af disse rapporter.

Den kompetente myndighed giver, inden den vedtager rapporten, den pågældende fremstiller, importør, indehaver af markedsføringstilladelsen eller grossist lejlighed til at fremsætte bemærkninger."

c) Stk. 7 affattes således:

"7. Hvis konklusionen af et inspektionsbesøg som omhandlet i stk. 1, litra a, b), og c), er, at fremstilleren ikke overholder de i fællesskabslovgivningen fastsatte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis, indføres denne oplysning i den i stk. 6 omhandlede fællesskabsdatabase."

d) Følgende indsættes som stk. 8:

"8. Hvis konklusionen af et inspektionsbesøg, som omhandlet i stk. 1, litra d), er, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke følger lægemiddelovervågningssystemet som beskrevet i master filen for lægemiddelovervågning og i afsnit IX, gør den pågældende medlemsstats kompetente myndighed indehaveren af markedsføringstilladelsen opmærksom på disse mangler og giver vedkommende lejlighed til at fremsætte bemærkninger.

Den pågældende medlemsstat underretter i så fald de øvrige medlemsstater, agenturet og Kommissionen.

Den pågældende medlemsstat træffer i givet fald de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at en indehaver af en markedsføringstilladelse pålægges sanktioner, der er effektive, står i rimelige forhold til overtrædelsernes grovhed og har afskrækkende virkning."

23) Artikel 116 affattes således:

"Artikel 116

De kompetente myndigheder suspenderer, tilbagekalder, inddrager eller ændrer markedsføringstilladelsen, hvis det vurderes, enten at lægemidlet er skadeligt, eller at det er uden terapeutisk virkning, eller at forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt, eller at det ikke har den angivne kvantitative og kvalitative sammensætning. Terapeutisk virkning anses for at mangle, hvis det vurderes, at der ikke kan opnås terapeutiske resultater med lægemidlet.

Markedsføringstilladelsen suspenderes, tilbagekaldes, inddrages eller ændres ligeledes, hvis de oplysninger, der i henhold til artikel 8 eller artikel 10 og 11 er anført i sagens akter, er urigtige eller ikke er blevet ændret i henhold til artikel 23, eller hvis betingelserne eller kravene i henhold til artikel 21a, 22 eller 22a ikke er blevet opfyldt, eller hvis kontrollen i henhold til artikel 112 ikke er blevet gennemført."

24) I artikel 117 foretages følgende ændringer:

a) I stk. 1 foretages følgende ændringer:

i) Litra a) affattes således:

"a) lægemidlet er skadeligt, eller"

ii) Litra c) affattes således:

"c) forholdet mellem fordele og risici er ugunstigt, eller".

b) Følgende indsættes som stk. 3:

"3. Den kompetente myndighed kan forbyde udlevering af lægemidlet til nye patienter."

25) I artikel 122, stk. 2, indsættes følgende afsnit:

"Medlemsstaterne sender elektronisk alle inspektionsrapporter til agenturet."

26) Artikel 123, stk. 4, affattes således:

"4. Agenturet offentliggør hvert år en fortegnelse over de lægemidler, hvis anvendelse er forbudt i Fællesskabet."

27) Artikel 126a, stk. 2 og 3, affattes således

"2. Når en medlemsstat gør brug af denne mulighed, vedtager den de foranstaltninger, der er nødvendige for at opfylde kravene i dette direktiv, navnlig dem, der er omhandlet i afsnit V, med undtagelse af artikel 63, stk. 1 og 2, og i afsnit VI, VIII, IX og XI.

3. En medlemsstat skal, inden den giver en sådan tilladelse, underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen i den medlemsstat, hvor det pågældende lægemiddel er godkendt, om overvejelserne om at godkende det pågældende lægemiddel i medfør af denne artikel."

28) Artikel 127a affattes således:

"Artikel 127a

Når et lægemiddel skal godkendes i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, og det videnskabelige udvalg i sin udtalelse henviser til anbefalede betingelser eller restriktioner i henhold til artikel 9, stk. 4, litra c), ca) eller cb) i nævnte forordning, træffer Kommissionen

en beslutning rettet til medlemsstaterne i henhold til nærværende direktivs artikel 33 og 34 om gennemførelsen af disse betingelser eller restriktioner."

Artikel 2 *Overgangsbestemmelser*

1. Medlemsstaterne sikrer, at kravet om, at produktresuméet og indlægssedlen skal indeholde et resumé af de vigtigste oplysninger, som er nødvendige for en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, jf. artikel 11, nr. 3a, og artikel 59, stk. 1, litra aa), i direktiv 2001/83/EF som ændret ved nærværende direktiv, finder anvendelse på markedsføringstilladelser, der er udstedt før den dato, der er fastsat i artikel 3, stk. 1, andet afsnit, i nærværende direktiv, fra datoen for fornyelse af denne tilladelse eller efter udløbet af en periode på tre år fra denne dato, alt efter hvilken dato der er den første.
2. Medlemsstaterne sikrer, at kravet om, at indehaveren af markedsføringstilladelsen skal føre og på anmodning stille en master file for lægemiddelovervågningssystemet til rådighed i forbindelse med et eller flere lægemidler i henhold til artikel 104, stk. 3, litra b), i direktiv 2001/83/EF, som ændret ved nærværende direktiv, finder anvendelse på markedsføringstilladelser, der er udstedt før den dato, der er fastsat i artikel 3, stk. 1, andet afsnit, i nærværende direktiv, eller efter udløbet af en periode på tre år fra denne dato.
3. Medlemsstaterne sikrer, at proceduren i henhold til artikel 107n-107r i direktiv 2001/83/EF, som ændret ved nærværende direktiv, kun finder anvendelse på undersøgelser, der er indledt efter den dato, der er fastsat i artikel 3, stk. 1, andet afsnit, i nærværende direktiv.

Artikel 3 *Gennemførelse*

1. Medlemsstaterne vedtager og offentliggør senest den [\[18 months from the entry into force\]](#) de love og administrative bestemmelser, der er nødvendige for at efterkomme dette direktiv. De tilsender straks Kommissionen disse bestemmelser med en sammenligningstabel, som viser sammenhængen mellem de pågældende bestemmelser og dette direktiv.

De anvender disse bestemmelser fra den [\[18 months from the entry into force\]](#).

Disse bestemmelser skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

2. Medlemsstaterne tilsender Kommissionen de vigtigste nationale bestemmelser, som de udsteder på det område, der er omfattet af dette direktiv.

*Artikel 4
Ikrafttræden*

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

*Artikel 5
Adressater*

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den [...].

*På Europa-Parlamentets vegne
Formand*

*På Rådets vegne
Formand*

FINANSIERINGSOVERSIGT TIL FORSLAGET

1. FORSLAGETS BETEGNELSE:

En forordning om ændring af forordning (EF) nr. 726/2004 og et direktiv om ændring af direktiv 2001/83/EF om lægemiddelovervågning.

2. ABM/ABB-RAMME

Politikområder og dermed forbundne aktiviteter:

Politikområde: Det indre marked (EF-traktatens artikel 95).

Aktiviteter:

- Forbedring af folkesundhedsbeskyttelsen i Fællesskabet i forbindelse med lægemidlers sikkerhed
- Støtte til virkeliggørelsen af det indre marked i lægemiddelsektoren.

3. BUDGETPOSTER

3.1. Budgetposternes nummer og tekst (aktionsposter og dermed forbundne poster vedrørende teknisk og administrativ bistand (tidl. B..A-poster)):

02 03 02 01 - Det Europæiske Lægemiddelagentur - tilskud til afsnit 1 og 2

02 03 02 02 - Det Europæiske Lægemiddelagentur - tilskud til afsnit 3

3.2. Foranstaltningens og de finansielle virkninger varighed:

Det er hensigten, at forordningen og direktiv om lægemiddelovervågning skal finde anvendelse fra slutningen af 2011 (år "n"). Beregningen i bilaget gælder for 2011-2016.

3.3. Budgetoplysninger:

Budgetpost	Udgifternes art		Nye	EFTA-bidrag	Bidrag fra ansøgerlandene	Udgiftsområde i de finansielle overslag
02.030201	Ikke-oblig.	Ikke-opdelte ¹⁵	NEJ	JA	NEJ	Nr. 1a0203

¹⁵ Ikke-opdelte bevillinger, i det følgende benævnt IOB.

02.030202	Ikke-oblig.	Ikke-opdelte	NEJ	JA	NEJ	Nr. 1a0203
-----------	-------------	--------------	-----	----	-----	------------

4. SAMMENFATNING AF RESSOURCERNE

4.1. Finansielle ressourcer

4.1.1. Sammenfatning af forpligtelsesbevillinger (FB) og betalingsbevillinger (BB)

Ikke relevant.

Samfinansiering

Ikke relevant.

4.1.2. Forenelighed med den finansielle programmering

Forslaget er foreneligt med den gældende finansielle programmering.

4.1.3. Finansielle virkninger på indtægtssiden

Forslaget har ingen indflydelse på indtægterne (nærmere oplysninger om beregningen findes i bilaget)

4.2. Personaleressourcer (fuldtidsækvivalenter) (herunder tjenestemænd, midlertidigt ansatte og eksternt personale)

Ikke relevant.

5. SÆRLIGE FORHOLD OG MÅL

5.1. Behov, der skal dækkes på kort eller lang sigt

En uafhængig undersøgelse iværksat på foranledning af Kommissionen, en omfattende offentlig høring (i 2006 og 2007) og detaljerede analyser foretaget af Kommissionens tjenestegrene har vist, at det nuværende system for lægemiddelovervågning i EU er præget af betydelige svagheder. Sammenlagt betyder disse problemer, at EU-borgernes sikkerhed ikke er optimalt beskyttet, og at man kan mindske den byrde, som bivirkninger udgør for folkesundheden, ved at forbedre EU's lægemiddelovervågning.

5.2. Merværdien af Fællesskabets engagement og forslagets sammenhæng med andre finansielle instrumenter og eventuel synergi

I betragtning af den eksisterende EU-lovgivning, det indre markeds funktion og den stigende andel af lægemidler, der godkendes centralt, er medlemsstaternes indsats alene ikke tilstrækkelig til fuldt ud at harmonisere medlemsstaternes regler om lægemiddelovervågning, og målene med dette forslag kan kun nås på fællesskabsplan.

5.3. Forslagets mål, forventede resultater og øvrige indikatorer set i forbindelse med ABM-rammen

Forslaget har til formål at forbedre beskyttelsen af folkesundheden i Fællesskabet, samtidig med at det indre marked for lægemidler forbedres ved at styrke og rationalisere EU's lægemiddelovervågning. Dette vil ske ved hjælp af følgende operationelle mål:

- give de ansvarlige parter klare roller og ansvarsområder
- rationalisere EU's beslutningsproces for lægemiddelsikkerhedsspørgsmål
- styrke gennemsigtigheden og kommunikationen i forbindelse med lægemiddelsikkerhed
- styrke virksomheders lægemiddelovervågningssystemer
- sikre en proaktiv og forholdsmæssig indsamling af data af høj kvalitet
- inddrage de berørte parter i lægemiddelovervågning.

Forslagets målsætninger bidrager til de strategiske mål for Fællesskabets rammer for godkendelse og overvågning af lægemidler, dvs.:

- at sikre en passende beskyttelse af folkesundheden i hele EU
- at støtte virkeliggørelsen af det indre marked i lægemiddelsektoren.

5.4. Gennemførelsesmetode (vejledende)

Central forvaltning

Indirekte ved delegation til:

Organer oprettet af Fællesskaberne, jf. artikel 185 i finansforordningen

6. OVERVÅGNING OG EVALUERING

6.1. Overvågningssystem

Kommissionen har indført ordninger for et samarbejde med medlemsstaterne om overvågning af gennemførelsen.

Til den efterfølgende evaluering anses følgende for at være relevant, accepteret, troværdigt, enkelt og stabilt:

- om klare roller og ansvarsområder og klare standarder for udfyldelsen af deres roller: en regelmæssig rapport fra Europa-Kommissionen, lægemiddelovervågningsinspektioner og EMEA-revision

- om rationalisering af EU's beslutningstagning: tidsplan for fastsættelse af den nye EMEA-udvalgsstruktur og antallet af sager vedrørende lægemiddelovervågning, der forelægges for EMEA
- om gennemsigtighed og kommunikation: medlemsstaternes oprettelse af websteder om lægemiddelsikkerhed, EMEA's lancering af den europæiske webportal om lægemiddelsikkerhed og evaluering af de oplysninger, der medtages
- om tilsyn med virksomhedernes lægemiddelovervågningsystemer: inspektioner
- om proaktiv indsamling af data af høj kvalitet: måling af antallet af fremlagte risikostyringsplaner og overensstemmelse mellem de krævede undersøgelser
- om indberetning af bivirkninger: måling af antallet og kvaliteten af de evaluerede bivirkningsrapporter og periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger
- om inddragelse af berørte parter i lægemiddelovervågningen: måling af antallet og omfanget af bivirkningsrapporter modtaget fra patienter.

6.2. Evaluering

6.2.1. Forudgående evaluering

Under konsekvensanalyseprocessen foretog Kommissionens tjenestegrene en omfattende høring af alle relevante aktører, idet man anvendte hele viften af kommunikationsmidler. To generelle webbaserede offentlige høringer blev suppleret af undersøgelser på grundlag af spørgeskemaer og workshopper med grupper af specifikke aktører. Kommissionens Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, EMEA's videnskabelige udvalg og lederne af EØS-landenes lægemiddelagenturer er blevet hørt. Der blev på møderne i den tværtjenstlige styringsgruppe taget fuldt ud hensyn til bemærkninger fra Kommissionens tjenestegrene.

6.2.2. Forholdsregler efter en midtvejsevaluering eller efterfølgende evaluering (konklusioner, der kan drages af lignende tidligere erfaringer)

Undersøgelsen "Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance"¹⁶ tog specifikt sigte på dels at analysere, hvordan Det Europæiske Lægemiddelagentur og EU-medlemsstaternes lægemiddelsstyrelser samarbejder med hinanden, med indehavere af markedsføringstilladelser og med andre aktører om overvågning af lægemidlers bivirkninger, og dels at fremsætte anbefalinger til, hvordan systemet gøres mere stabilt.

6.2.3. Regler for fremtidige evalueringer og deres hyppighed

Det bør bemærkes, at forslaget indeholder specifikke bestemmelser om, at Europa-Kommissionens tjenestegrene hvert tredje år udarbejder en rapport om medlemsstaternes lægemiddelovervågning, og om lægemiddelovervågningsinspektion og EMEA-revision.

Det specifikke mål om forbedret beskyttelse af folkesundheden ved at styrke og rationalisere EU's lægemiddelovervågning kan måles ved en ekstern undersøgelse.

¹⁶ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/docs/acs_consultation_final.pdf.

De to EU-retsakter, der er ved at blive ændret, indeholder eksisterende generelle revisionsklausuler (rapport fra Kommissionen hvert tiende år), som vil finde anvendelse på de nye bestemmelser.

7. FORHOLDSREGLER MOD SVIG

Lægemiddelagenturet har særlige budgetkontrolmekanismer og -procedurer. Bestyrelsen, som består af repræsentanter for medlemsstaterne, Kommissionen og Europa-Parlamentet, vedtager budgettet (artikel 66, litra f), i forordning (EF) nr. 726/2004) samt de interne finansielle bestemmelser (artikel 66, litra g)). Den Europæiske Revisionsret kontrollerer gennemførelsen af budgettet hvert år (artikel 68, stk. 3).

Bestemmelserne i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1073/1999 af 25. maj 1999 om undersøgelser, der foretages af Det Europæiske Kontor for Bekæmpelse af Svig (OLAF), finder anvendelse på Lægemiddelagenturet uden begrænsninger i forbindelse med bekæmpelsen af svig, korruption og andre retsstridige handlinger. Allerede den 1. juni 1999 blev der vedtaget en beslutning om samarbejdet med OLAF (EMEA/D/15007/99).

Endelig giver Lægemiddelagenturets kvalitetsstyringssystem anledning til en fortløbende kontrol, som har til formål at sikre, at de korrekte procedurer følges, og at disse procedurer og politikker er relevante og effektive. Som led i denne proces bliver der hvert år foretaget flere interne revisioner.

BILAG: Beregningsoplysninger

Indledning

Finansieringsoversigten foreslås baseret på det forhold, at lovgivningsforslagene, hvis de bliver vedtaget, for første gang vil give Det Europæiske Lægemiddelagenturets mulighed for at opkræve gebyrer for lægemiddelovervågningsaktiviteter. Finansieringsoversigten og beregninger i dette bilag viser, at alle omkostninger i forbindelse med aktiviteter som følge af lovgivningsforslaget vil blive dækket af gebyrer. Det kan ud fra beregningerne i dette bilag konkluderes, at de foreslåede foranstaltninger ikke forventes at have væsentlige finansielle virkninger for Fællesskabets budget.

Lægemiddelovervågnings- og vedligeholdelsesaktiviteter tegner sig for 13,5 % af agenturets menneskelige ressourcer (ca. 70 fuldtidsækvivalenter) og 14,54 % af agenturets omkostninger (25,2 mio. EUR, inklusive støttetjenester). Gennemsnitsomkostninger ved 1 administrator (udtrykt i fuldtidsækvivalenter) ved EMEA i London er af EMEA blevet opgjort til (forslag til omkostninger for 2007): løn: 112 113 EUR og løn og indirekte omkostninger: 161 708 EUR.

Fællesskabsvurderingerne kræver vederlag til rapportører, som vil modtage deres betaling gennem agenturet. Det forudsættes, at EMEA beholder 50 % af gebyrindtægterne, og at 50 % udbetales til rapportørerne.

Gebyrer, som EMEA opkræver af lægemiddelindustrien

Til støtte for lægemiddelovervågningsbestemmelserne kan der foretages følgende skøn over gebyrer:

	Forelæggelser vedrørende lægemiddelovervågning	Vurderede PSUR	Fællesskabets vurderinger af undersøgelser	Fællesskabets vurderinger af risikostyring
Antal (pr. år)	20	1 000	300	100
Anslået gebyr	72 800 EUR	6 100 EUR	6 100 EUR	12 100 EUR
I alt	20 x 72 800 EUR = 1 456 000 EUR	1 000 x 6 100 EUR = 6 100 000 EUR	300 x 6 100 EUR = 1 830 000 EUR	100 x 12 100 EUR = 1 210 000 EUR

Ifølge ovennævnte skøn vil EMEA's supplerende årlige indtægt fra opkrævede gebyr udgøre 10 596 000 EUR.

EMEA's vederlag til rapportører i forbindelse med vurderinger som led i Fællesskabets lægemiddelovervågning

Det anslås, at halvdelen af gebyret vil gå til vederlag til rapportørerne for deres videnskabelige vurderinger. På grundlag heraf kan følgende skøn over udbetalinger fra EMEA til rapportørerne fastsættes:

	Forelæggelser vedrørende lægemiddelovervågning	Vurderede PSUR	Fællesskabets vurderinger af undersøgelser	Fællesskabets vurderinger af risikostyring
Antal (pr. år)	20	1 000	300	100
Anslået vederlag til rapportører	36 400 EUR	3 050 EUR	3 050 EUR	6 050 EUR
I alt	20 x 36 400 EUR = 728 000 EUR	1 000 x 3 050 EUR = 3 050 000 EUR	300 x 3 050 EUR = 915 000 EUR	100 x 6 050 EUR = 605 000 EUR

Ifølge ovennævnte skøn vil EMEA's nye omkostninger til rapportørernes vurderinger være 6 230 100 EUR.

Overvågning af litteratur

På grundlag af skøn fra EMEA (3 yderligere informationsanalytikere, hvis hovedfunktionen outsources) og fra et privat litteraturovervågningsselskab¹⁷ (533 333 EUR årligt for overvågning af 3 000 stoffer, det dobbelte for at tage højde for usikkerheden med hensyn til antallet af stoffer og detaljerede processer) anslås EMEA's omkostninger at stige ca. 1,56 mio. EUR pr. år.

Den nye udvalgsstruktur for lægemiddelovervågning

Ændringerne i strukturen i EMEA's udvalg for lægemiddelovervågning (herunder udskiftning af den eksisterende arbejdsgruppe) vil ikke føre til stigende omkostninger sammenlignet med de nuværende omkostninger.

Nye bestemmelser om forelæggelse af sager vedrørende lægemiddelovervågning

Det anslås, at der hvert år forelægges mellem 10 og 30 sager. Hvis man går ud fra 20 sager årligt og antager, at omkostningerne ved vurdering/koordinering svarer til en type II-ændring i den centraliserede procedure, vil EMEA's omkostninger i forbindelse med vederlag til rapportører udgøre 20 x 36 400 EUR = 728 000 EUR og indtægter fra gebyrer 20 x 72 800 EUR = 1,46 mio. EUR.

Reviderede bestemmelser vedrørende gennemsigtighed og kommunikation

Omkostningerne hertil skønnes at beløbe sig til 646 832 EUR årligt og omfatter 4,0 fuldtidsækvivalenter til forvaltning af dokumenter og websted (herunder behandling af fortrolighedsspørgsmål og en "kommunikationsmanager", der skal formulere hastende sikkerhedsmeddelelser).

Engangsomkostninger i forbindelse med informationsteknologi forventes at udgøre 1 000 000 EUR (se afsnittet om det samlede telematikbudget).

¹⁷ Wolters Kluwer Health.

Fællesskabets tilsyn med ikke-interventionsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

Antallet af protokoller, der skal gennemgås af EU's udvalgsstruktur, anslås at være 300, og omkostninger 485 124 EUR, hvilket omfatter 3 fuldtidsækvivalenter til EMEA-koordinering og indledende screening. På basis af det ovenfor anslåede gebyr vil disse procedurer indbringe 1 830 000 EUR i gebyrer fra industrien, hvoraf halvdelen skal udbetales til rapportørerne, hvilket giver 915 000 EUR til EMEA.

Fællesskabets tilsyn med risikostyringssystemer

Det skønnes, at der skal foretages yderligere 100 fællesskabsvurderinger af risikostyringssystemer pr. år. Hvis omkostningerne ved vurdering/koordinering anslås at svare til en fornyelse i den centraliserede procedure, vil EMEA's omkostninger i forbindelse med vederlag til rapportører udgøre $100 \times 6\,050 \text{ EUR} = 605\,000 \text{ EUR}$ og indtægter fra gebyrer $100 \times 12\,100 \text{ EUR} = 1,2 \text{ mio. EUR}$.

Forbedringer af Fællesskabets lægemiddelovervågningsdatabase

Yderligere engangsomkostninger i forbindelse med menneskelige ressourcer, hardware og software anslås at udgøre i alt 2 871 000 EUR (se afsnittet om det samlede telematikbudget).

Indsamling og forvaltning af lægemiddelovervågningsdata

Yderligere personale svarende til 10 fuldtidsækvivalenter til indsamling og forvaltning af lægemiddelovervågningsdata i Eudravigilance-databasen ud fra et erhvervsmæssigt synspunkt (behandling af bivirkningsrapporter) vil medføre yderligere omkostninger på skønsmæssigt 1,62 mio. EUR.

Arbejdsdeling i forbindelse med vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR):

På basis af det ovenfor anslåede gebyr vil disse procedurer indbringe 6 100 000 EUR i gebyrer fra industrien, hvoraf halvdelen skal udbetales til rapportørerne, hvilket giver 3 050 000 EUR til EMEA.

Telematikbudget

I den nuværende EMEA-programmering for "udviklingsomkostninger" i forbindelse med telematik (som medtaget i EMEA's "Telematics Master Plan") fastsættes følgende:

År	2008	2009	2010	2011	2012	2013	I alt for perioden
Omkostninger i forb. med lægemiddelovervågningsdata-basen (i mio. EUR, 1 decimal)	1,3	1,4	1,0	1,5	1,7	1,0	8,0
Årligt IT-budget i alt (i mio. EUR, 1 decimal)	12,6	11,9	13,1	13,1	12,8	10,4	74,1

Oplysninger fra EMEA viser, at forslagernes bestemmelser vedrørende gennemsigtighed og kommunikation vil medføre en engangsomkostning på 1 mio. EUR til informationsteknologi,

og at Fællesskabets lægemiddelovervågningsdatabaser vil medføre en engangsomkostning på 2,87 mio. EUR til informationsteknologi.

Det er rimeligt at bede EMEA om en omprogrammering af de 2,87 mio. EUR, der er nødvendige til lægemiddelovervågningsdatabasen, fra agenturets nuværende telematikbudget (med eller uden tilskud fra et evt. budgetoverskud for 2008). Engangsomkostningerne i forbindelse med gennemsigthed og kommunikation (1 mio. EUR) skal dækkes af gebyrer (500 000 EUR i 2012 og 2013).

Samlet virkning for EMEA's budget

Ifølge beregningerne er engangsstigningen i ressourcerne til EMEA på 3,9 mio. EUR (oprettelse af EU's sikkerhedsportal og forbedring af Eudravigilance-databasens funktion), og de løbende omkostninger er på 10,1 mio. EUR årligt, herunder aflønning af rapportørerne, 23 fuldtidsækvivalenter ud over det nuværende personale i agenturet, der beskæftiger sig med lægemiddelovervågning (en stigning på 38 %), og godt 1 mio. årligt til ikke-personalemæssige omkostninger i forbindelse med litteraturovervågning.

Analyserede valgmuligheder (om nødvendigt reviderede)	EMEA	Fuldtids-ækvivalenter	EMEA	EMEA	Vederlag til rapportører	Indtægter fra gebyrer
	Engangsomkostning		Årlige lønninger	Årligt	Årligt	Årligt
Udvalg + forelæggelser					728 000	1 456 000
Lægemedelsikkerhed: gennemsigthed og kommunikation	1 000 000	4	646 832			
Kodifikation og tilsyn: sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring		3	485 124		915 000	1 830 000
Udvikling af Eudravigilance-databasen	2 871 000*					
Databehandling i forb. med lægemiddelovervågning		10	1 617 080			
EMEA's litteraturscreening		3	485 124	1 066 667		
Arbejdsdeling i forbindelse med PSUR-vurdering		3	485 124		3 050 000	6 100 000
Vurdering af risikostyringssystemet					605 000	1 210 000
I alt	3 871 000	23	3 719 284	1 066 667	5 298 000	10 596 000

*Fra det nuværende telematikbudget (med eller uden tilskud fra evt. budgetoverskud for 2008).

Forventet samlet virkning for EMEA's budget pr. år:

EMEA-omkostninger	År 2011	År 2012	År 2013	År 2014	År 2015	År 2016
Engangsomkostning		500 000	500 000			
Fuldtidsækvivalenter	5	23	23	23	23	23
Årlige lønninger	808 540	3 719 284	3 719 284	3 719 284	3 719 284	3 719 284
Andre årlige omkostninger		1 066 667	1 066 667	1 066 667	1 066 667	1 066 667
Vederlag til rapportøren		5 298 000	5 298 000	5 298 000	5 298 000	5 298 000
Samlede omkostninger	808 540	10 583 951	10 583 951	10 083 951	10 083 951	10 083 951

<i>Indtægter fra gebyrer</i>	<i>0</i>	<i>10 596 000</i>	<i>10 596 000</i>	<i>10 596 000</i>	<i>10 596 000</i>	<i>10 596 000</i>
Saldo	-808 540	12 049	12 049	512 049	512 049	512 049

På grundlag af forudsætningerne for skønnet over arbejdsmængde og gebyrindtægter kan nettoindtægten fra 2012 og frem anses for rimelig til sikring af, at den centrale rolle, som lægemiddelovervågning spiller for folkesundheden, fastholdes hos EMEA, til trods for at indkomsten er variabel og nogle omkostninger (f.eks. lønninger) er faste. Tallene er ikke indekseret, da der er tale om gennemsnitsbeløb.