



2025/1466

23.7.2025

UITVOERINGSVERORDENING (EU) 2025/1466 VAN DE COMMISSIE

van 22 juli 2025

tot wijziging van Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 betreffende de uitvoering van werkzaamheden op het gebied van geneesmiddelenbewaking als bepaald in Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad en Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van procedures van de Unie voor het verlenen van vergunningen en het toezicht met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau ⁽¹⁾, en met name artikel 87 bis,

Gezien Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽²⁾, en met name artikel 108,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 van de Commissie ⁽³⁾ bevat bepaalde maatregelen voor het uitvoeren van werkzaamheden op het gebied van geneesmiddelenbewaking. Gezien de praktische ervaring bij het uitvoeren van die uitvoeringsverordening, technische en wetenschappelijke vooruitgang en internationale harmonisatie op het gebied van geneesmiddelenbewaking is het passend om deze verordening te herzien en daarbij hetzelfde niveau van bescherming van de volksgezondheid te waarborgen.
- (2) In Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 wordt onder meer de inhoud van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem vastgesteld. Om onnodige administratieve belasting van aanvragers en bevoegde autoriteiten te voorkomen, moeten alleen significante afwijkingen van de geneesmiddelenbewakingsprocedures en het effect en het beheer ervan in het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem worden gedocumenteerd totdat er een oplossing voor is gevonden.
- (3) Houders van een vergunning voor het in de handel brengen kunnen bepaalde werkzaamheden van het geneesmiddelenbewakingssysteem aan derden, bijvoorbeeld gespecialiseerde dienstverleners, uitbesteden. Wanneer de geneesmiddelenbewakingstaken door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn uitbesteed aan een derde (of door deze derde aan een andere derde), moeten de delegatieregelingen, de verantwoordelijkheden van elke partij en de regelingen voor audits en inspecties duidelijk worden gedocumenteerd. Derden moeten ermee instemmen dat zij door of namens de houders van een vergunning voor het in de handel brengen aan audits worden onderworpen en dat zij door de bevoegde autoriteiten worden geïnspecteerd om de naleving van alle aspecten van het geneesmiddelenbewakingssysteem te waarborgen en te controleren.
- (4) Houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten kwaliteitssystemen voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden vaststellen overeenkomstig artikel 8, lid 1, van Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012. Overeenkomstig artikel 13 van die verordening moeten die kwaliteitssystemen aan audits worden onderworpen. Met het oog op een grotere efficiëntie van de audits moet de inhoud van die audits in deze verordening nader worden omschreven. De derde aan wie de uitvoering van geneesmiddelenbewakingstaken namens of in samenwerking met houders van een vergunning voor het in de handel brengen volledig of deels is uitbesteed, moet door of namens de houder van een vergunning voor het in de handel brengen aan audits worden onderworpen en kan door de bevoegde autoriteiten worden geïnspecteerd, ongeacht of deze verplichting in het onderaannemingscontract is opgenomen. Het is belangrijk dat de onderaannemers duidelijkheid hebben over hun verplichtingen, die in het onderaannemingscontract moeten worden opgenomen, maar tekortkomingen van een onderaannemingscontract mogen geen invloed hebben op het uitvoeren van audits en inspecties.

⁽¹⁾ PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>.

⁽²⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>.

⁽³⁾ Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 van de Commissie van 19 juni 2012 betreffende de uitvoering van werkzaamheden op het gebied van geneesmiddelenbewaking als bepaald in Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad en Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad (PB L 159 van 20.6.2012, blz. 5, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj).

- (5) De Eudravigilance-databank is het systeem voor het beheer en de analyse van informatie over bijwerkingen van geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend of die met behulp van klinische proeven worden onderzocht. Het Europees Geneesmiddelenbureau ("het Bureau") en de nationale bevoegde autoriteiten houden voortdurend toezicht op de gegevens in de Eudravigilance-databank. Deze databank is ook toegankelijk voor de houders van een vergunning voor het in de handel brengen, voor zover dat nodig is om hen in staat te stellen aan hun geneesmiddelenbewakingsverplichtingen te voldoen. Op basis van de ervaring die is opgedaan met de monitoring van de gegevens in de Eudravigilance-databank door houders van een vergunning voor het in de handel brengen, moeten de eisen voor houders van een vergunning voor het in de handel brengen worden verduidelijkt, waaronder de eisen voor signaalvalidering en latere kennisgeving aan het Bureau en aan de nationale bevoegde autoriteiten.
- (6) Om de interoperabiliteit van de systemen te vergemakkelijken, overlap bij codeerwerkzaamheden betreffende dezelfde informatie te vermijden en een eenvoudiger uitwisseling van informatie mogelijk te maken, wordt in deze verordening rekening gehouden met ontwikkelingen op het gebied van internationale normen die door houders van een vergunning voor het in de handel brengen, nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau worden gebruikt om geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden uit te voeren, en met de noodzaak om de terminologie op bepaalde punten bij te werken.
- (7) Vermoedelijke bijwerkingen van een geneesmiddel worden door middel van individuele meldingen van bijwerkingen in de Eudravigilance-databank gemeld. Die meldingen moeten zo volledig mogelijk zijn, maar om voor enige standaardisering van meldingen te zorgen, moeten er altijd minimeisen voor gelden.
- (8) Met het oog op betere literatuurverwijzingen in individuele meldingen van bijwerkingen moeten de lidstaten en houders van een vergunning voor het in de handel brengen bij het melden van vermoedelijke bijwerkingen de "digital object identifier" (DOI) verstrekken, indien deze beschikbaar is.
- (9) Om de inhoud van het periodieke veiligheidsverslag te verduidelijken en beter te onderbouwen, moet dat verslag updates over de uitvoering van risicobeperkende maatregelen bevatten.
- (10) Indien er bij de nationale bevoegde autoriteiten, het Bureau of de Commissie bezorgdheid bestaat over de veiligheid van een geneesmiddel, kunnen zij een houder van een vergunning voor het in de handel brengen verplichten om niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na toelating in gang te zetten, aan te sturen en te financieren. Om de transparantie van die onderzoeken te waarborgen, moet de houder van een vergunning voor het in de handel brengen dergelijk onderzoek in het door het Bureau bijgehouden elektronisch register voor onderzoeken na toelating laten opnemen.
- (11) Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 moet daarom dienovereenkomstig worden gewijzigd,
- (12) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 wordt als volgt gewijzigd:

- 1) in artikel 2 wordt punt 2 vervangen door:
 - "2. een beschrijving van de organisatiestructuur van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, met inbegrip van de locatie of de lijst van locaties waar de volgende geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden worden uitgevoerd: het verzamelen en evalueren van individuele meldingen van bijwerkingen, het opnemen van gevallen in de veiligheidsdatabank, het opstellen van periodieke veiligheidsverslagen, signaaldetectie en -analyse, het voorbereiden, uitvoeren en beheren van risicomanagementplannen, het beheer van onderzoeken vóór en na het verlenen van een vergunning, en het beheer van met de veiligheid verband houdende wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen;"
- 2) in artikel 4 wordt lid 3 vervangen door:
 - "3. "Alle grote of kritieke afwijkingen van de geneesmiddelenbewakingsprocedures, het effect en het beheer ervan worden in het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem gedocumenteerd totdat er een oplossing voor is gevonden.";

- 3) in artikel 6 worden de volgende leden 3 en 4 toegevoegd:

“3. Onverminderd lid 1, tweede zin, van dit artikel en artikel 11, lid 2, neemt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de volgende elementen op in de onderaannemingscontracten:

- a) een duidelijke beschrijving van de taken en verantwoordelijkheden van de derden aan wie geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden worden uitbesteed;
- b) de verplichting voor derden om in voorkomend geval veiligheidsgegevens en de methode voor de uitwisseling van veiligheidsgegevens met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen uit te wisselen;
- c) regelingen voor het proces van inspecties en audits van derden;
- d) de verplichting voor derden om ermee in te stemmen dat zij door of namens de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aan audits worden onderworpen en dat zij door bevoegde autoriteiten worden geïnspecteerd.

Dit lid is van overeenkomstige toepassing op derden die de taken die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aan hen zijn uitbesteed verder uitbesteden.

4. Zonder schriftelijke toestemming van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen besteden derden geen geneesmiddelenbewakingstaken uit die hun door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn toegewezen.”;

- 4) in artikel 11, lid 1, wordt punt d) vervangen door:

“d) de kwaliteit, integriteit en volledigheid van de ingediende informatie over de risico's van geneesmiddelen, met inbegrip van processen om overlapping van ingediende informatie te voorkomen.”;

- 5) artikel 13 wordt als volgt gewijzigd:

- a) lid 1 wordt vervangen door:

“1. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen voeren met regelmatige tussenpozen op risico's gebaseerde audits van het kwaliteitssysteem uit om ervoor te zorgen dat het voldoet aan de eisen van de artikelen 8, 10, 11 en 12 en om de doeltreffendheid ervan te bepalen. De audits hebben, afzonderlijk of in combinatie, betrekking op alle geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden in een bepaalde periode en worden uitgevoerd om te controleren of die werkzaamheden overeenstemmen met de beleidslijnen, processen en procedures van het kwaliteitssysteem. Die audits worden uitgevoerd door personen die niet rechtstreeks betrokken zijn bij of verantwoordelijk zijn voor de aangelegenheden of processen waarop de audits betrekking hebben.”;

- b) het volgende lid 1 bis wordt toegevoegd:

“1 bis.

Derden aan wie de uitvoering van geneesmiddelenbewakingstaken namens of in samenwerking met houders van een vergunning voor het in de handel brengen volledig of deels is uitbesteed, worden door of namens houders van een vergunning voor het in de handel brengen aan audits onderworpen waarbij rekening wordt gehouden met de risico's van de uitbesteede werkzaamheden, en kunnen door de bevoegde autoriteiten worden geïnspecteerd, zelfs als de verplichting uit hoofde van artikel 6, lid 3 nog niet in het onderaannemingscontract is opgenomen.”;

- 6) in artikel 17 wordt lid 1 vervangen door:

“1. De nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau voeren regelmatig op risico's gebaseerde audits van het kwaliteitssysteem uit volgens een gemeenschappelijke methodologie om ervoor te zorgen dat dit systeem voldoet aan de eisen van de artikelen 8, 14, 15 en 16 en om de doeltreffendheid ervan te bepalen. De audits hebben betrekking op een bepaalde periode en worden uitgevoerd om te controleren of de desbetreffende geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden overeenstemmen met de beleidslijnen, processen en procedures van het kwaliteitssysteem.”;

- 7) in artikel 18 worden de leden 2 en 3 worden vervangen door:

“2. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen monitoren de in de Eudravigilance-databank opgenomen gegevens en gebruiken die gegevens in combinatie met gegevens uit andere beschikbare bronnen.

3. De nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau zorgen ervoor dat de Eudravigilance-databank voortdurend wordt gemonitord, met een frequentie die in verhouding staat tot de geïdentificeerde risico's, de potentiële risico's en de behoefte aan aanvullende informatie.”;

- 8) in artikel 19, lid 1, wordt de derde alinea vervangen door:

“Voor het monitoren van de gegevens in de Eudravigilance-databank wordt alleen rekening gehouden met signalen betreffende vermoede ongewenste bijwerkingen.”;

- 9) in artikel 21 wordt lid 2 geschrapt;

10) in artikel 21 worden de leden 3 en 4 worden vervangen door:

“3. Als wordt geoordeeld dat een door een nationale bevoegde autoriteit of het Bureau gevalideerd signaal verdere analyse vereist, wordt het zo spoedig mogelijk en uiterlijk dertig dagen nadat het is ontvangen, als volgt bevestigd:

- a) als het signaal betrekking heeft op een geneesmiddel dat overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG is toegelaten, wordt het bevestigd door de bevoegde autoriteit van een lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht of van een leidende lidstaat of medeleider die overeenkomstig artikel 22, lid 1, is aangewezen;
- b) als het signaal een geneesmiddel betreft dat overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 is toegelaten, wordt het bevestigd door het Bureau in samenwerking met de lidstaten.

Bij de analyse van het gevalideerde signaal kunnen de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau rekening houden met andere over het geneesmiddel beschikbare informatie.

Als de geldigheid van het signaal niet wordt bevestigd, moet bijzondere aandacht worden besteed aan niet-bevestigde signalen betreffende een geneesmiddel wanneer die signalen naderhand worden gevolgd door nieuwe signalen betreffende hetzelfde geneesmiddel.

4. Onverminderd lid 3 valideren en bevestigen de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau elk signaal dat zij tijdens hun permanente monitoring van de Eudravigilance-databank hebben gedetecteerd.”;

11) in artikel 23 wordt de tweede alinea vervangen door:

“Het Bureau voorziet ook in de nodige ondersteuning voor het gebruik van de Eudravigilance-databank door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen.”;

12) in artikel 25 worden de leden 1 en 2 worden vervangen door:

“1. Voor de classificatie, het terugzoeken, de presentatie, de evaluatie en beoordeling van risico's en voordelen, de elektronische uitwisseling en communicatie van informatie betreffende geneesmiddelenbewaking en geneesmiddelen, gebruiken de lidstaten, de houders van een vergunning voor het in de handel brengen en het Bureau de volgende terminologie:

- a) het Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), zoals ontwikkeld door de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), multidisciplinair thema M1;
- b) de door de Europese Commissie voor de farmacopee gepubliceerde lijsten van standaardtermen;
- c) de terminologie die is opgenomen in de norm EN ISO 11615:2017, Medische informatica, Identificatie van geneesmiddelen, “Gegevenselementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde medicinale productinformatie”;
- d) de terminologie die is opgenomen in de norm EN ISO 11616:2017, Medische informatica, Identificatie van geneesmiddelen, “Gegevenselementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde farmaceutische productinformatie”;
- e) de terminologie die is opgenomen in de norm EN ISO 11238:2018, Medische informatica, Identificatie van geneesmiddelen, “Gegevenselementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde informatie over bestanddelen”;
- f) de terminologie die is opgenomen in de norm EN ISO 11239:2023, Medische informatica, Identificatie van geneesmiddelen, “Gegevenselementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde informatie over farmaceutische doseringen, presentatie-eenheden, toedieningswegen en verpakking”;
- g) de terminologie die is opgenomen in de norm EN ISO 11240:2012, Medische informatica, Identificatie van geneesmiddelen, “Gegevenselementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van maateenheden”.

2. Indien nodig verzoeken de lidstaten, de nationale bevoegde autoriteiten of de houders van een vergunning voor het in de handel brengen de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, de Europese Commissie voor de farmacopee, het Europees Comité voor Normalisatie of de Internationale Organisatie voor Normalisatie om een nieuwe term aan de in lid 1 bedoelde terminologie toe te voegen. In dat geval stellen zij het Bureau daarvan in kennis.”;

13) artikel 26 wordt als volgt gewijzigd:

a) in lid 1 wordt punt a) vervangen door:

- “a) de Extended Eudragilance Medicinal Product Report Message (XEVPRM) of een ander overeengekomen formaat voor de elektronische indiening van informatie over alle in de Unie toegelaten geneesmiddelen voor menselijk gebruik overeenkomstig artikel 57, lid 2, tweede alinea, van Verordening (EG) nr. 726/2004, zoals gepubliceerd door het Bureau;”

b) lid 2 wordt vervangen door:

“2. Voor de toepassing van lid 1 kunnen de nationale bevoegde autoriteiten, de houders van een vergunning voor het in de handel brengen en het Bureau ook de volgende formaten en normen gebruiken:

- a) EN ISO/HL7 27953-2:2011 Medische informatica — Geneesmiddelenbewaking — Individuele meldingen van bijwerkingen — Deel 2: Eisen voor individuele meldingen van bijwerkingen van geneesmiddelen bestemd voor mensen;
- b) EN ISO 11615:2017, Medische Informatica — Identificatie van geneesmiddelen — Gegevens-elementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde medicinale productinformatie;
- c) EN ISO 11616:2017, Medische Informatica — Identificatie van geneesmiddelen — Gegevens-elementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde farmaceutische productinformatie;
- d) EN ISO 11238:2018, Medische Informatica — Identificatie van geneesmiddelen — Gegevens-elementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde informatie over bestanddelen;
- e) EN ISO 11239:2023, Gezondheidsinformatie — Identificatie van geneesmiddelen — Gegevens-elementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde informatie over farmaceutische doseringsvormen, presentatie-eenheden, toedieningswegen en verpakking;
- f) EN ISO 11240:2012, Medische Informatica — Identificatie van geneesmiddelen — Gegevens-elementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van maateenheden.”;

14) artikel 28 wordt als volgt gewijzigd:

a) in lid 1 wordt de tweede alinea vervangen door:

“Bij rapportage omvat de individuele melding van bijwerkingen ten minste één identificeerbare melder, één identificeerbare patiënt, ten minste één vermoedelijke bijwerking en het (de) desbetreffende geneesmiddel(en).”;

b) lid 3 wordt als volgt gewijzigd:

i) punt b) wordt vervangen door:

- “b) literatuurverwijzingen volgens de “Vancouver-stijl” zoals ontwikkeld door het International Committee of Medical Journal Editors (*) voor in de wereldwijde literatuur gemelde bijwerkingen, met inbegrip van een uitgebreide samenvatting van het artikel in het Engels, en, indien beschikbaar, de digital object identifier (DOI);

(*) International Committee of Medical Journal Editors, “Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals”, *New England Journal of Medicine* 1997; 336:309-15.”;

ii) punt i) wordt vervangen door:

- “i) in voorkomend geval, gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, geïdentificeerd overeenkomstig punt g), waarvan niet wordt vermoed dat zij verband houden met het optreden van de bijwerking, en eerdere behandeling met geneesmiddelen voor de patiënt (en voor de ouder);”;

15) in artikel 34 wordt lid 3 vervangen door:

“3. Het periodieke veiligheidsverslag bevat updates over de uitvoering van de risicobeperkende maatregelen en de resultaten van beoordelingen van de effectiviteit van risicobeperkende werkzaamheden die relevant zijn voor de beoordeling van voordelen en risico's.”;

16) in artikel 36 wordt het volgende lid 5 toegevoegd:

“5. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat het onderzoeksprotocol, het résumé van het eindverslag van het onderzoek en het eindverslag van het onderzoek worden opgenomen in het door het Bureau bijgehouden elektronisch register voor onderzoeken na toelating. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient het onderzoeksprotocol elektronisch in vóór aanvang van het verzamelen van de gegevens, en hij dient het résumé van het eindverslag van het onderzoek in binnen een maand na afronding van het eindverslag van het onderzoek.”;

17) in deel III van bijlage II (Formaat van de elektronische periodieke veiligheidsverslagen) wordt punt 16.5 vervangen door:

“16.5. Uitvoering van risicobeperkende maatregelen en de doeltreffendheid daarvan (indien van toepassing)”;

18) in deel 3 (Formaat van het eindverslag van het onderzoek), punt 5, van bijlage III wordt punt f), vervangen door:

“f) “alle andere belangrijke mijlpalen voor het onderzoek, waaronder de datum van registratie van het onderzoek in het door het Bureau bijgehouden elektronisch register voor onderzoeken na toelating.”.

Artikel 2

Inwerkingtreding en toepassing

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Zij is van toepassing met ingang van 12 februari 2026.

Artikel 1, punten 7 en 9, zijn evenwel van toepassing met ingang van de datum van inwerkingtreding van deze verordening.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 22 juli 2025.

Voor de Commissie

De voorzitter

Ursula VON DER LEYEN