



2025/1466

23.7.2025

KOMMISSIONENS GENOMFÖRANDEFÖRORDNING (EU) 2025/1466

av den 22 juli 2025

om ändring av genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 om den säkerhetsövervakning av läkemedel som föreskrivs i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 och Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av unionsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ⁽¹⁾, särskilt artikel 87a,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽²⁾, särskilt artikel 108, och

av följande skäl:

- (1) I kommissionens genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 ⁽³⁾ fastställs vissa genomförandeåtgärder för säkerhetsövervakning av läkemedel. Mot bakgrund av de praktiska erfarenheterna från tillämpningen av den genomförandeförordningen, den tekniska och vetenskapliga utvecklingen samt den internationella harmoniseringen av säkerhetsövervakning är det lämpligt att se över den och samtidigt garantera samma skyddsnivå för folkhälsan.
- (2) I genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 fastställs bland annat innehållet i master file för systemet för säkerhetsövervakning. För att undvika onödiga administrativa bördor för sökande och behöriga myndigheter bör endast betydande avvikelser från förfarandena för säkerhetsövervakning, deras inverkan och hantering finnas dokumenterade i master file för systemet för säkerhetsövervakning ända tills de har åtgärdats.
- (3) Innehavare av godkännande för försäljning får lägga ut viss verksamhet i systemet för säkerhetsövervakning på entreprenad till tredje part, exempelvis specialiserade tjänsteleverantörer. Om innehavaren av godkännande för försäljning lägger ut säkerhetsövervakningen på entreprenad till en tredje part (eller om denna tredje part anlitar en annan tredje part för detta) bör delegeringsarrangemang, varje parts ansvar samt gransknings- och inspektionsarrangemang tydligt dokumenteras. Tredje parter bör samtycka till att granskas av innehavare av godkännande för försäljning eller för deras räkning och att inspekteras av de behöriga myndigheterna för att efterlevnaden i fråga om alla aspekter av systemet för säkerhetsövervakning ska kunna garanteras och kontrolleras.
- (4) Enligt artikel 8.1 i genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 ska innehavare av godkännande för försäljning inrätta kvalitetssystem för säkerhetsövervakning. Dessa kvalitetssystem ska granskas enligt artikel 13 i den genomförandeförordningen. För att granskningarna ska bli effektivare bör deras innehåll definieras närmare i den här förordningen. Den tredje part som anlitas för att genomföra hela eller delar av säkerhetsövervakningen på uppdrag av eller tillsammans med innehavarna av godkännande för försäljning bör granskas av eller på uppdrag av innehavarna av godkännande för försäljning och får inspekteras av de behöriga myndigheterna, oavsett om denna skyldighet nämns i entreprenadavtalet eller inte. Det är viktigt att tredje parter som anlitas är medvetna om sina skyldigheter, vilka bör anges i entreprenadavtalet, men eventuella brister i entreprenadavtalet bör inte påverka genomförandet av granskningar och inspektioner.

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

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

⁽³⁾ Kommissionens genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 av den 19 juni 2012 om den säkerhetsövervakning av läkemedel som föreskrivs i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 och Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG (EUT L 159, 20.6.2012, s. 5, ELI http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj).

- (5) Eudravigilance-databasen är ett system för hantering och analys av information om biverkningar av läkemedel som har godkänts eller håller på att studeras i kliniska prövningar. Europeiska läkemedelsmyndigheten (*läkemedelsmyndigheten*) och de nationella behöriga myndigheterna övervakar fortlöpande uppgifterna i Eudravigilance-databasen. Databasen är också tillgänglig för innehavarna av godkännande för försäljning i den omfattning som behövs för att de ska kunna fullgöra sina skyldigheter avseende säkerhetsövervakning. På grundval av erfarenheterna från innehavarnas övervakning av uppgifterna i Eudravigilance-databasen bör kraven för innehavare av godkännande för försäljning klargöras, inbegripet kraven för signalvalidering och efterföljande anmälan till läkemedelsmyndigheten och de nationella behöriga myndigheterna.
- (6) För att underlätta samverkan mellan system, undvika att man lägger in samma information flera gånger och möjliggöra enklare informationsutbyte tar denna förordning hänsyn till utvecklingen av internationella standarder som används av innehavare av godkännande för försäljning, nationella behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten vid säkerhetsövervakning av läkemedel samt behovet av vissa uppdateringar av terminologin.
- (7) Misstänkta biverkningar av ett läkemedel rapporteras till Eudravigilance-databasen genom enskilda fallrapporter. Rapporterna bör vara så fullständiga som möjligt, men minimikrav för rapportering bör alltid tillämpas för att säkerställa viss standardisering av rapporterna.
- (8) För att förbättra litteraturhänvisningarna till enskilda fallrapporter bör medlemsstaterna och innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahålla en DOI-länk, i förekommande fall, när de rapporterar misstänkta biverkningar.
- (9) För att förtydliga och stärka innehållet i periodiska säkerhetsrapporter bör dessa rapporter innehålla uppdateringar om genomförandet av riskminimerande åtgärder.
- (10) Om det enligt de nationella behöriga myndigheterna, läkemedelsmyndigheten eller kommissionen finns en osäkerhet om huruvida ett läkemedel är säkert kan de kräva att innehavaren av godkännande för försäljning inleder, genomför och finansierar icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts. För att säkerställa insyn bör innehavaren av godkännande för försäljning föra in sådana studier i läkemedelsmyndighetens elektroniska register över studier som gjorts efter det att produkten godkänts.
- (11) Genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 bör därför ändras i enlighet med detta.
- (12) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 ska ändras på följande sätt:

- (1) I artikel 2 ska led 2 ersättas med följande:

”2. En beskrivning av organisationsstrukturen hos innehavaren av godkännande för försäljning, inklusive en förteckning över den eller de platser där följande moment i säkerhetsövervakningen sker: insamling av enskilda fallrapporter, utvärdering, inmatning av fall i databasen, utarbetande av periodiska säkerhetsrapporter, signaldetektion, signalanalys och utarbetande, genomförande och underhållande av en riskhanteringsplan, uppföljning av studier som gjorts före och efter godkännande samt hantering av ansökningar om ändring av villkoren för godkännande för försäljning som en följd av säkerhetsåtgärder.”

- (2) I artikel 4 ska punkt 3 ersättas med följande:

”3. Alla större eller kritiska avvikelser från förfarandena för säkerhetsövervakning, deras inverkan och hantering ska finnas dokumenterade i master file för systemet för säkerhetsövervakning ända tills de har åtgärdats.”

- (3) I artikel 6 ska följande punkter läggas till som punkterna 3 och 4:

"3. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 1 andra meningen och artikel 11.2 ska innehavaren av godkännande för försäljning inkludera följande i entreprenadavtalen:

- a) En tydlig beskrivning av rollerna och ansvarsområdena för de tredje parter till vilka säkerhetsövervakning läggs ut på entreprenad.
- b) Skyldigheten för tredje parter att utbyta säkerhetsdata och metoden för utbyte av säkerhetsdata med innehavaren av godkännande för försäljning, när så är lämpligt.
- c) Arrangemang för inspektion och granskning av tredje parter.
- d) Skyldigheten för tredje parter att samtycka till att granskas av innehavaren av godkännande för försäljning eller för deras räkning och till att inspekteras av de behöriga myndigheterna.

Denna punkt ska i tillämpliga delar gälla de tredje parter som anlitar andra tredje parter för att utföra de uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning har lagt ut på entreprenad till dem.

4. Tredje parter får inte lägga ut på entreprenad den säkerhetsövervakning som de har tilldelats av innehavaren av godkännande för försäljning utan skriftligt medgivande från innehavaren av godkännande för försäljning."

- (4) I artikel 11 ska punkt 1 d ersättas med följande:

"d) Att den erhållna informationen om riskerna med läkemedel uppvisar den kvalitet, integritet och fullständighet som krävs, och innehåller rutiner för att undvika att samma uppgifter lämnas flera gånger."

- (5) Artikel 13 ska ändras på följande sätt:

- a) Punkt 1 ska ersättas med följande:

"1. Innehavarna av godkännande för försäljning ska genomföra regelbundna riskbaserade granskningar av kvalitetssystemet för att säkerställa att det uppfyller kraven i artiklarna 8, 10, 11 och 12 och för att kontrollera hur effektivt det är. Granskningarna ska, enskilt eller kollektivt, omfatta all säkerhetsövervakning under en fastställd tidsperiod och kontrollera att säkerhetsövervakningen är förenlig med kvalitetssystemets principer, processer och förfaranden. Granskningarna ska genomföras av enskilda som inte är direkt involverade i eller har något direkt ansvar för de frågor eller processer som granskningen avser."

- b) Följande punkt ska läggas till som punkt 1a:

"1a. Varje tredje part som anlitas för att genomföra hela eller delar av säkerhetsövervakningen på uppdrag av eller tillsammans med innehavarna av godkännande för försäljning ska granskas av eller på uppdrag av innehavarna av godkännande för försäljning, med beaktande av risken med den verksamhet som lagts ut på entreprenad, och får inspekteras av de behöriga myndigheterna, även om skyldigheten enligt artikel 6.3 ännu inte har inkluderats i entreprenadavtalet."

- (6) I artikel 17 ska punkt 1 ersättas med följande:

"1. De nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska genomföra regelbundna riskbaserade granskningar av kvalitetssystemet, enligt en gemensam metod, för att säkerställa att det uppfyller kraven i artiklarna 8, 14, 15 och 16 och för att kontrollera hur effektivt det är. Granskningarna ska omfatta en fastställd tidsperiod och kontrollera att den berörda säkerhetsövervakningen är förenlig med kvalitetssystemets principer, processer och förfaranden."

- (7) I artikel 18 ska punkterna 2 och 3 ersättas med följande:

"2. Innehavarna av godkännande för försäljning ska övervaka uppgifterna i Eudravigilance-databasen och använda dessa tillsammans med uppgifter från andra tillgängliga källor.

3. De nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska säkerställa fortlöpande övervakning av Eudravigilance-databasen med intervall som står i proportion till de identifierade riskerna, de potentiella riskerna och behovet av kompletterande information."

- (8) I artikel 19.1 ska tredje stycket ersättas med följande:

"Vid övervakning av uppgifter i Eudravigilance-databasen ska enbart signaler som rör en misstänkt biverkning beaktas."

- (9) I artikel 21 ska punkt 2 utgå.

(10) I artikel 21 ska punkterna 3 och 4 ersättas med följande:

”3. Om en signal som validerats av en nationell behörig myndighet eller av läkemedelsmyndigheten anses kräva ytterligare analys ska det bekräftas så snart som möjligt och senast 30 dagar efter att signalen togs emot, enligt följande:

- a) En signal som gäller en produkt som har godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG ska bekräftas av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där läkemedlet saluförs eller av en ledande medlemsstat eller en medledare som har utsetts i enlighet med artikel 22.1.
- b) En signal som gäller en produkt som har godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 ska bekräftas av läkemedelsmyndigheten i samarbete med medlemsstaterna.

När de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten analyserar den validerade signalen får de beakta annan tillgänglig information om läkemedlet.

Om signalens validitet inte bekräftas ska man vara särskilt uppmärksam på obekräftade signaler som gäller ett läkemedel om dessa signaler följs av nya signaler som gäller samma läkemedel.

4. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 3 ska de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten validera och bekräfta alla signaler som de har upptäckt i samband med sin fortlöpande övervakning av Eudravigilance-databasen.”

(11) I artikel 23 ska andra stycket ersättas med följande:

”Läkemedelsmyndigheten ska också se till att innehavarna av godkännande för försäljning på lämpligt sätt bistås vid användningen av Eudravigilance-databasen.”

(12) I artikel 25 ska punkterna 1 och 2 ersättas med följande:

”1. För klassificering, sökning, presentation, utvärdering och bedömning av nytta/riskförhållandet, elektroniskt utbyte samt delgivning av säkerhets- och läkemedelsinformation ska medlemsstaterna, innehavarna av godkännande för försäljning och läkemedelsmyndigheten använda följande terminologi:

- a) *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*, utarbetad av *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, tvärvetenskapligt tema M1.
- b) De förteckningar över standardtermer som den europeiska farmakopékommissionen har offentliggjort.
- c) Terminologin i standard EN ISO 11615:2017 *Hälso- och sjukvårdsinformatik – Identifiering av läkemedel – Dataelement och strukturer för identifiering och utbyte av information om reglerade läkemedelsprodukter*.
- d) Terminologin i standard EN ISO 11616:2017 *Hälso- och sjukvårdsinformatik – Identifiering av läkemedel – Dataelement och strukturer för identifiering och utbyte av information om reglerade farmaceutiska produkter*.
- e) Terminologin i standard EN ISO 11238:2018 *Hälso- och sjukvårdsinformatik – Identifiering av läkemedel – Dataelement och strukturer för unik identifiering och utbyte av standardiserad information om substanser*.
- f) Terminologin i standard EN ISO 11239:2023 *Hälso- och sjukvårdsinformatik – Identifiering av läkemedel – Dataelement och strukturer för identifiering och utbyte av obligatorisk information om läkemedels dosformer, enhetspresentation, administreringsvägar och förpackningar*.
- g) Terminologin i standard EN ISO 11240:2012 *Hälso- och sjukvårdsinformatik – Identifiering av läkemedel – Dataelement och strukturer för unik identifiering och utbyte av måttenheter*.

2. Medlemsstaterna, de nationella behöriga myndigheterna eller innehavarna av godkännande för försäljning ska begära att *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, den europeiska farmakopékommissionen, Europeiska standardiseringskommittén eller Internationella standardiseringsorganisationen vid behov lägga till en ny term i den terminologi som avses i punkt 1. I sådana fall ska de informera läkemedelsmyndigheten om detta.”

(13) Artikel 26 ska ändras på följande sätt:

a) I punkt 1 ska led a ska ersättas med följande:

"a) *Extended Eudragilance Medicinal Product Report Message (XEVRPM)* eller ett annat överenskommet format som läkemedelsmyndigheten har offentliggjort för elektronisk inlämning av information om alla humanläkemedel som godkänts i unionen i enlighet med artikel 57.2 andra stycket i förordning (EG) nr 726/2004."

b) Punkt 2 ska ersättas med följande:

"2. Vid tillämpning av punkt 1 får de nationella behöriga myndigheterna, innehavarna av godkännande för försäljning och läkemedelsmyndigheten också använda följande format och standarder:

- a) EN ISO/HL7 27953-2:2011 *Hälsoinformatik – Individuella biverkningsrapporter inom farmakovigilans – Del 2: Krav för avvikelserapportering på humanläkemedel.*
- b) EN ISO 11615:2017 *Hälso- och sjukvårdsinformatik – Identifiering av läkemedel – Dataelement och strukturer för identifiering och utbyte av information om reglerade läkemedelsprodukter.*
- c) EN ISO 11616:2017 *Hälso- och sjukvårdsinformatik – Identifiering av läkemedel – Dataelement och strukturer för identifiering och utbyte av information om reglerade farmaceutiska produkter.*
- d) EN ISO 11238:2018 *Hälso- och sjukvårdsinformatik – Identifiering av läkemedel – Dataelement och strukturer för unik identifiering och utbyte av standardiserad information om substanser.*
- e) EN ISO 11239:2023 *Hälso- och sjukvårdsinformatik – Identifiering av läkemedel – Dataelement och strukturer för identifiering och utbyte av obligatorisk information om läkemedels dosformer, enhetspresentation, administreringsvägar och förpackningar.*
- f) EN ISO 11240:2012 *Hälso- och sjukvårdsinformatik – Identifiering av läkemedel – Dataelement och strukturer för unik identifiering och utbyte av måttenheter."*

(14) Artikel 28 ska ändras på följande sätt:

a) I punkt 1 ska andra stycket ersättas med följande:

"Vid rapportering ska den enskilda fallrapporten omfatta minst en identifierbar rapportör, en identifierbar patient, minst en misstänkt biverkning och det eller de berörda läkemedlen."

b) Punkt 3 ska ändras på följande sätt:

i) Led b ska ersättas med följande:

"b) Litteraturhänvisningar i enlighet med Vancouver-systemet, som utarbetats av *International Committee of Medical Journal Editors* (*), för biverkningar som rapporteras i internationell litteratur, inklusive en utförlig engelsk sammanfattning av artikeln och, i förekommande fall, artikelns DOI-länk.

(*) *International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals", N Engl J Med, vol. 336(1997), s. 309–315."*

ii) Led i ska ersättas med följande:

"i) Samtidigt administrerade läkemedel, som identifierats i enlighet med led g och som inte misstänks ha något samband med biverkningen och tidigare läkemedelsbehandling för patienten (och föräldern), i tillämpliga fall."

(15) I artikel 34 ska punkt 3 ersättas med följande:

"3. Den periodiska säkerhetsrapporten ska innehålla uppdateringar om genomförandet av de riskminimerande åtgärderna och de resultat från bedömningar av de riskminimerande åtgärdernas effektivitet som är relevanta för nytta/riskbedömningen."

(16) I artikel 36 ska följande punkt läggas till som punkt 5:

"5. Innehavaren av godkännande för försäljning ska föra in studieprotokollet, sammanfattningen av slutrapporten samt slutrapporten i läkemedelsmyndighetens elektroniska register över studier som gjorts efter det att produkten godkänts. Innehavaren av godkännande för försäljning ska till registret på elektronisk väg lämna in studieprotokollet innan datainsamlingen påbörjas och sammanfattningen av slutrapporten inom en månad efter det att slutrapporten har färdigställts."

(17) I bilaga II, "Format för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter", ska del III punkt 16.5 ändras på följande sätt:

"16.5 Genomförande av riskminimerande åtgärder och deras effektivitet (i förekommande fall)"

(18) I avsnitt 3, "Format för slutrapport", i bilaga III ska punkt 5 f ändras på följande sätt:

"f) Andra viktiga milstolpar när det gäller studien, t.ex. det datum då studien registrerades i läkemedelsmyndighetens elektroniska register över studier som gjorts efter det att produkten godkänts."

Artikel 2

Ikraftträdande och tillämpning

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

Den ska tillämpas från och med den 12 februari 2026.

Artikel 1.7 och 1.9 ska emellertid tillämpas från och med dagen för ikraftträdandet.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 22 juli 2025.

På kommissionens vägnar
Ursula VON DER LEYEN
Ordförande